

P. T COOPERATION TREA . . .

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 06 July 2001 (06.07.01)	
International application No. PCT/JP00/06302	Applicant's or agent's file reference 2649WO09
International filing date (day/month/year) 14 September 2000 (14.09.00)	Priority date (day/month/year) 16 September 1999 (16.09.99)
Applicant TAWADA, Hiroyuki et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

27 February 2001 (27.02.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer H. Zhou Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

14T

特 許 協 力 条 約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕


REC'D 31 AUG 2001

WIND

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 2649WOOP	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/06302	国際出願日 (日.月.年) 14.09.00	優先日 (日.月.年) 16.09.99
国際特許分類(IPC) Int. Cl. ⁷ C07D263/38, C07D263/48, C07D413/04		
出願人(氏名又は名称) 武田薬品工業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>4</u> ページからなる。 <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で <u> </u> ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input checked="" type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 27.02.01	国際予備審査報告を作成した日 15.08.01	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 富永 保 印 	4P 9840
電話番号 03-3581-1101 内線 3490		

様式PCT/IPEA/409(表紙)(1998年7月)



I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- | | | | | |
|--------------------------|------------|---------|--------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> | 明細書 | 第 _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| | 明細書 | 第 _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 明細書 | 第 _____ | ページ、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | 出願時に提出されたもの |
| | 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| | 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| | 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語 |
| <input type="checkbox"/> | PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語 |
| <input type="checkbox"/> | 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語 |
3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。
- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | この国際出願に含まれる書面による配列表 |
| <input type="checkbox"/> | この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表 |
| <input type="checkbox"/> | 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表 |
| <input type="checkbox"/> | 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表 |
| <input type="checkbox"/> | 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった |
| <input type="checkbox"/> | 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。 |
4. 補正により、下記の書類が削除された。
- | | | | |
|--------------------------|-------|------------|-------|
| <input type="checkbox"/> | 明細書 | 第 _____ | ページ |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲 | 第 _____ | 項 |
| <input type="checkbox"/> | 図面 | 図面の第 _____ | ページ/図 |
5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)



IV. 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、

- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☐ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
- ☐ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2. ☒ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

- ☐ 満足する。
- ☒ 以下の理由により満足しない。

この国際出願は以下のとおり、2つの発明が包含されている。

1. 請求の範囲1-15:

請求の範囲1-15は、オキサゾール5位へ炭素置換基を導入するため、5位が無置換のオキサゾールとオレフィンとを反応させる製法に係る発明であり、該反応が、「特別な技術的特徴」と解されたため、一群の発明と認められる。

2. 請求の範囲16

請求の範囲16は、式(XIII)に包含される中間体の発明である。

そして、これら2つの発明間には、特別な技術的特徴を含む技術的な関係はないから、本出願は単一性を有さない。

4. したがって、この国際予備審査報告書を作成するに際して、国際出願の次の部分を、国際予備審査の対象にした。

☒ すべての部分

☐ 請求の範囲 _____ に関する部分



V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲 1-16 有
 請求の範囲 無

進歩性(IS)

請求の範囲 1-15 有
 請求の範囲 16 無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲 1-16 有
 請求の範囲 無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: WO 97/36882 A1 (武田薬品工業株式会社)
 実施例25, 52

文献2: J. Heterocycl. Chem., 25(3), 815-17(1988)

請求の範囲1-15について

請求の範囲1-15に係る発明は、国際調査報告で引用された何れの文献にも、記載も示唆もされておらず、新規性、進歩性を有する。特に、本願の特徴点である、オキサゾール5位へ炭素置換基を導入するため、5位が無置換のオキサゾールとオレフィンを反応させる点は、何れの文献にも記載も示唆もされていない。

請求の範囲16について

請求の範囲16に係る発明は、上記文献1, 2には記載されていないから、新規性は有するものであるが、文献1により進歩性を有さない。請求の範囲16の化合物は、文献1の一般式(I)に含まれるものである。特に、実施例25, 52には、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-オキサゾールプロピオン酸、及び、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-オキサゾールプロピオン酸エチルが記載されているため、炭素数を変えてメチルとすることは、当業者なら容易に想到し得ることである。



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 2649WO0P	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/06302	International filing date (day/month/year) 14 September 2000 (14.09.00)	Priority date (day/month/year) 16 September 1999 (16.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 263/38, 263/48, 413/04		
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 27 February 2001 (27.02.01)	Date of completion of this report 15 August 2001 (15.08.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

This international application comprises 2 groups of inventions.

1. Claims 1-15

Claims 1-15 are inventions concerning a process for introducing a carbon-carbon bonded substituent group at the No. 5 position of oxazole by reacting an oxazole that is unsubstituted at the No. 5 position with an olefin, and this examination finds that this reaction is understood to be the "specific technical feature" of this group of inventions.

2. Claims 16

Claim 6 is an invention concerning the intermediaries included in Formula (XIII).

Because there is no technical relationship between these 2 groups of inventions involving one or more of the same or corresponding specific technical features, this application does not satisfy the requirement for unity of invention.

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. _____



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/06302

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-16	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-15	YES
	Claims	16	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-16	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: WO 97/36882, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) Examples 25; 52
Document 2: J. Heterocycl. Chem., Vol. 25, No. 3, 1998, 815-17

Claims 1-15

None of the documents cited in the international search report describes or suggests the inventions set forth in Claims 1-15, and therefore these inventions appear to be novel and appear to involve an inventive step. More specifically, none of the documents describes or suggests the fact that an oxazole that is unsubstituted at the No. 5 position is reacted with an olefin for the purpose of introducing a carbon-carbon bonded substituent group at the No. 5 position of oxazole.

Claim 16

The invention set forth in Claim 16 is not described in documents 1 and 2 and thus it appears to be novel, but based on the description in document 1, it does not appear to involve an inventive step. The compound of Claim 16 is included in General Formula (I) of document 1. More specifically, Examples 25 and 52 describe 4-(4-chlorophenyl)-2-(2-methyl-1-imidazolyl)-5-oxazole propionic acid and ethyl 4-(4-chlorophenyl)-2-(2-methyl-1-imidazolyl)-5-oxazole propionate, and persons skilled in the art can easily conceive of changing the number of carbon atoms to make the ethyl a methyl.

国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)
〔PCT 18条、PCT規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 2649WOOP	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/06302	国際出願日 (日.月.年) 14.09.00	優先日 (日.月.年) 16.09.99
出願人 (氏名又は名称) 武田薬品工業株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条 (PCT 18条) の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 2 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 I 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している (第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第47条 (PCT規則38.2(b)) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D263/38, C07D263/48, C07D413/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D263/38, C07D263/48, C07D413/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)

REGISTRY (STN)

CASREACT (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO, 97/36882, A1 (武田薬品工業株式会社) 9. 10月. 1997 (09. 10. 97) 実施例 25, 52 & EP, 891340, A & JP, 9-323983, A	16 14
A	J. Heterocycl. Chem., 25(3), 815-17(1988)	1-13, 15

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 11. 00

国際調査報告の発送日

12.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

4 P

9840

電話番号 03-3581-1101 内線 3490



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 2649WO0P	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/06302	International filing date (day/month/year) 14 September 2000 (14.09.00)	Priority date (day/month/year) 16 September 1999 (16.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 263/38, 263/48, 413/04		
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 27 February 2001 (27.02.01)	Date of completion of this report 15 August 2001 (15.08.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/06302

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

This international application comprises 2 groups of inventions.

1. Claims 1-15

Claims 1-15 are inventions concerning a process for introducing a carbon-carbon bonded substituent group at the No. 5 position of oxazole by reacting an oxazole that is unsubstituted at the No. 5 position with an olefin, and this examination finds that this reaction is understood to be the "specific technical feature" of this group of inventions.

2. Claims 16

Claim 6 is an invention concerning the intermediaries included in Formula (XIII).

Because there is no technical relationship between these 2 groups of inventions involving one or more of the same or corresponding specific technical features, this application does not satisfy the requirement for unity of invention.

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. _____

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/06302

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-16	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-15	YES
	Claims	16	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-16	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: WO 97/36882, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) Examples 25; 52
Document 2: J. Heterocycl. Chem., Vol. 25, No. 3, 1998, 815-17

Claims 1-15

None of the documents cited in the international search report describes or suggests the inventions set forth in Claims 1-15, and therefore these inventions appear to be novel and appear to involve an inventive step. More specifically, none of the documents describes or suggests the fact that an oxazole that is unsubstituted at the No. 5 position is reacted with an olefin for the purpose of introducing a carbon-carbon bonded substituent group at the No. 5 position of oxazole.

Claim 16

The invention set forth in Claim 16 is not described in documents 1 and 2 and thus it appears to be novel, but based on the description in document 1, it does not appear to involve an inventive step. The compound of Claim 16 is included in General Formula (I) of document 1. More specifically, Examples 25 and 52 describe 4-(4-chlorophenyl)-2-(2-methyl-1-imidazolyl)-5-oxazole propionic acid and ethyl 4-(4-chlorophenyl)-2-(2-methyl-1-imidazolyl)-5-oxazole propionate, and persons skilled in the art can easily conceive of changing the number of carbon atoms to make the ethyl a methyl.

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 3 月 22 日 (22.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/19806 A1

(51) 国際特許分類: C07D 263/38, 263/48, 413/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/06302

(22) 国際出願日: 2000 年 9 月 14 日 (14.09.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/262470 1999 年 9 月 16 日 (16.09.1999) JP
特願2000/81823 2000 年 3 月 17 日 (17.03.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 多和田紘之 (TAWADA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒569-1032 大阪府高槻市宮之川原1丁目11番1号 Osaka (JP). 大橋憲彦

(OHASHI, Norihiko) [JP/JP]; 〒569-1044 大阪府高槻市上土室1丁目10番3-804号 Osaka (JP). 池内元樹 (IKEUCHI, Motoki) [JP/JP]; 〒663-8016 兵庫県西宮市若山町6番13-303号 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).

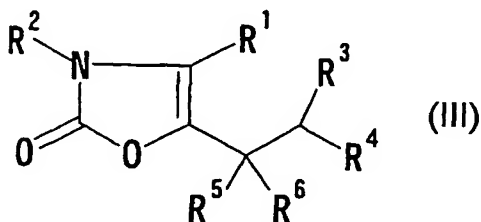
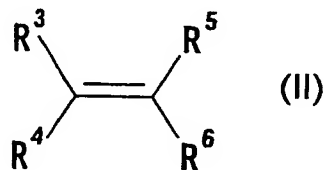
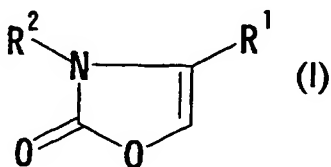
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF OXAZOLE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: オキサゾール誘導体の製造法



(57) Abstract: As an industrially advantageous process for forming a carbon-carbon bond at the 5-position of oxazole is provided a process for preparing compounds of general formula (III) or salts thereof (wherein R¹ and R² are each hydrogen, optionally substituted hydrocarbyl, or an optionally substituted heterocyclic group; R³ is an electron-withdrawing group; and R⁴, R⁵ and R⁶ are each hydrogen or optionally substituted hydrocarbyl), characterized by reacting a compound of general formula (I) or a salt thereof (wherein each symbol is as defined above) with a compound of general formula (II) or a salt thereof (wherein each symbol is as defined above) in the presence of an acid or a base.

[続葉有]

WO 01/19806 A1

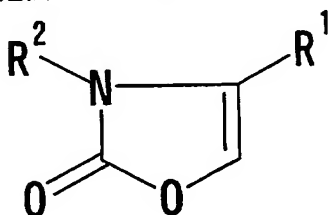


添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

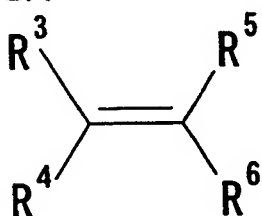
(57) 要約:

オキサゾールの5位に炭素—炭素結合を生成するための、工業的に有利な製造法として、式

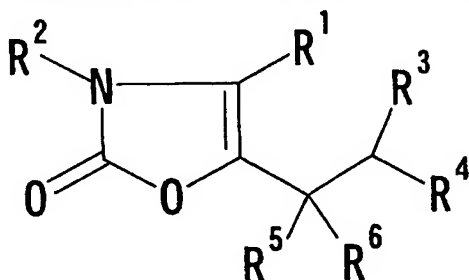


[式中、R¹およびR²はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す]で表される化合物またはその塩

と式



[式中、R³は電子吸引基を、R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す]で表される化合物またはその塩とを酸または塩基の存在下に反応させることを特徴とする、式



[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造法を提供する。

明 細 書

オキサゾール誘導体の製造法

5 技術分野

本発明は、オキサゾールの5位に炭素—炭素結合を生成するための、工業的に有利な製造法に関する。

背景技術

10 オキサゾールの5位に炭素置換基（炭素を介して結合する基）の結合した化合物の製造法は種々知られている（例えばWO 97/36882）が、大部分はオキサゾール環を構築するまでに、必要な炭素置換基を導入する必要があり、該製造法に、用いられる原料に限りがあり、また、その合成にも困難をとまなう。

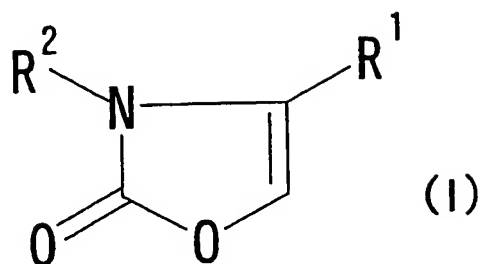
15 以上のことを鑑みれば、オキサゾール5位への炭素置換基の簡便な導入法の開発は大きな意義を有し、5位が無置換のオキサゾールへの直接的な炭素—炭素結合生成反応を見い出すことは意義深い。

発明の開示

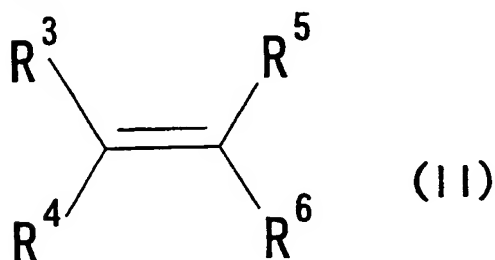
20 本発明者らは、オキサゾール5位へ炭素置換基を導入するため、鋭意研究を重ねた結果、5位が無置換のオキサゾール（特に2位にオキソ基またはアミノ基を有するもの）とオレフィンとを酸または塩基の存在下に反応させると、予想外にも容易に反応してオキサゾール5位に炭素—炭素結合を生成させることを初めて見い出し、この知見に基づいて更に研究を進め、本発明を完成した。

25 すなわち、本発明は、

(1) 式

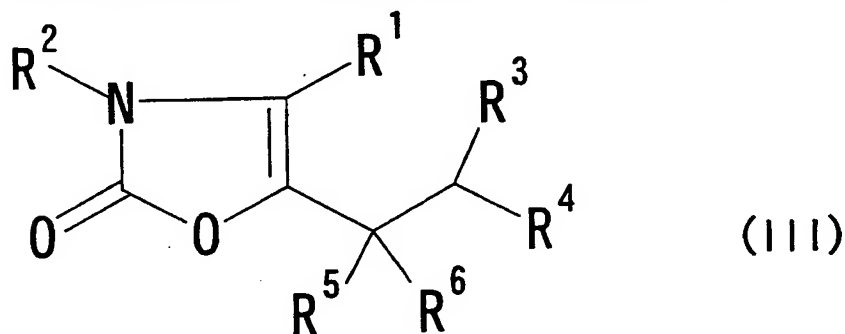


[式中、R¹およびR²はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す] で表される化合物またはその塩と式



5

[式中、R³は電子吸引基を、R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す] で表される化合物またはその塩とを酸または塩基の存在下に反応させることを特徴とする、式



10 [式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造法；

(2) R¹およびR²がそれぞれ水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基である前記(1)記載の製造法；

15 (3) R¹が置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基である前記(1)記載の製造法；

(4) R¹が置換されていてもよいフェニル基である前記(1)記載の製造法；

(5) R^2 が水素原子である前記(1)記載の製造法；

(6) R^4 、 R^5 および R^6 がそれぞれ水素原子、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基である前記(1)記載の製造法；

(7) R^4 、 R^5 および R^6 が水素原子である前記(1)記載の製造法；

5 (8) R^3 が $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^7$ (R^7 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-\text{COR}^8$ (R^8 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) である前記(1)記載の製造法；

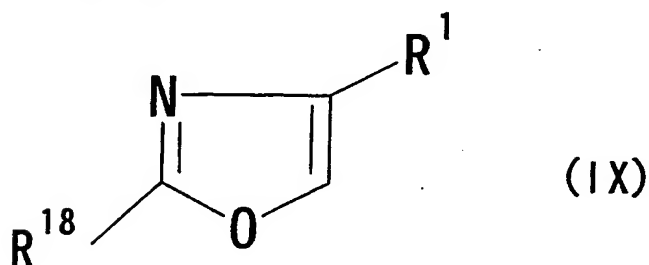
(9) R^3 が $-\text{CN}$ である前記(1)記載の製造法；

10 (10) R^3 が $-\text{COOR}^7$ (R^7 は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す) である前記(1)記載の製造法；

(11) R^3 が $-\text{COR}^8$ (R^8 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基を示す) である前記(1)記載の製造法；

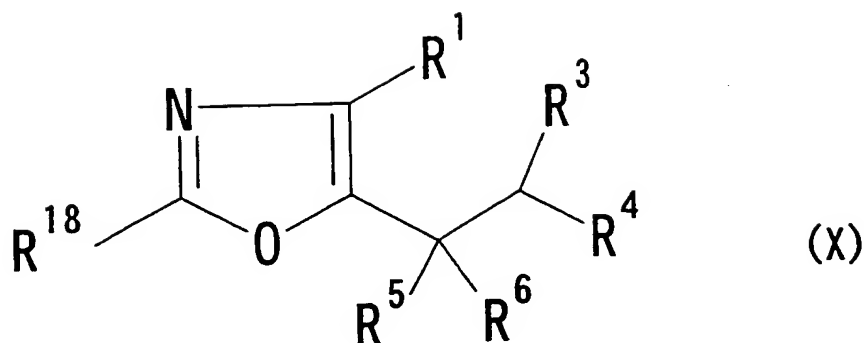
(12) 反応を酸の存在下に行なう前記(1)記載の製造法；

15 (13) 式



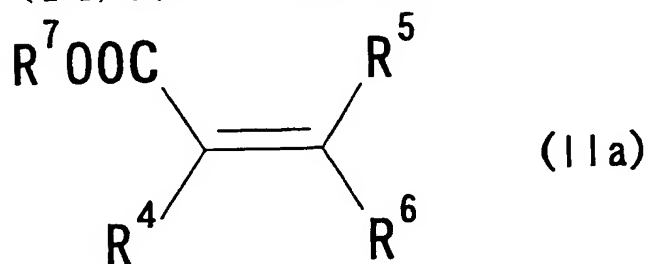
[式中、 R^1 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、 R^{18} は置換されていてもよいアミノ基を示す] で表される化合物またはその塩と式(II)で表される化合物またはその塩とを酸の存在下に反応させることを特徴とする、式

20

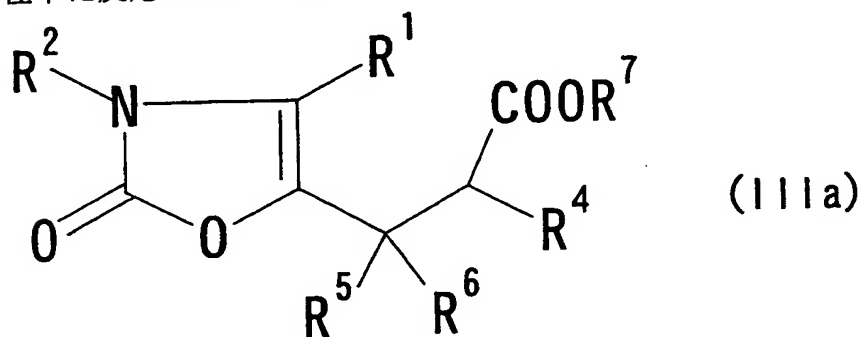


[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造法；

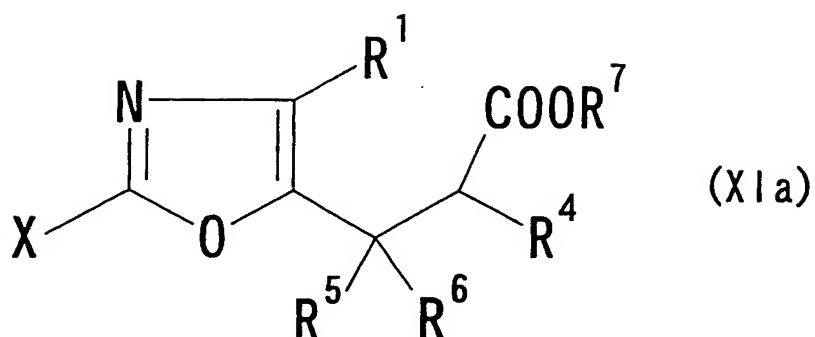
(14) 式 (I) で表される化合物またはその塩と式



- 5 [式中、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す] で表される化合物またはその塩とを酸または塩基の存在下に反応させて、式

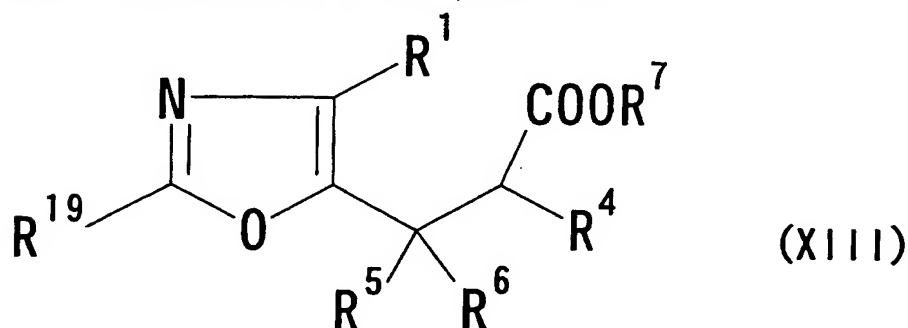


- 10 [式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造し、これをハロゲン化反応に付すことによって、式

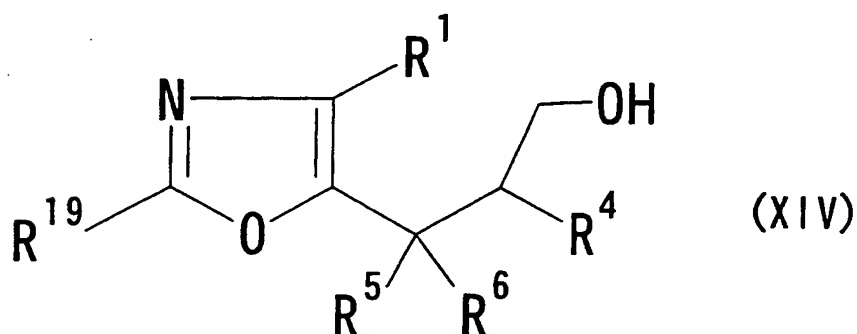


[式中、Xはハロゲン原子を、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造し、これを式： $R^{19}-H$ (XII)

[R^{19} は窒素原子を介して結合する、置換されていてもよい含窒素複素環基を示す]で表される化合物と反応させて、式

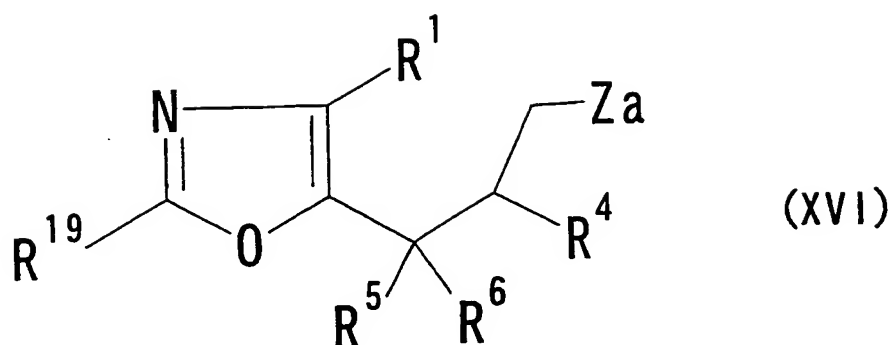


[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造し、これを還元反応に付して、式



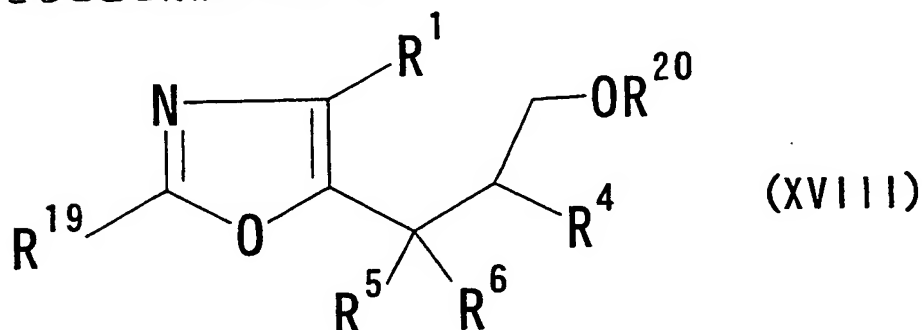
10 [式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造し、これを式： $R^{10}SO_2Cl$ (XV)

[R^{10} は置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基を示す]で表される化合物またはハロゲン化剤と反応させて、式



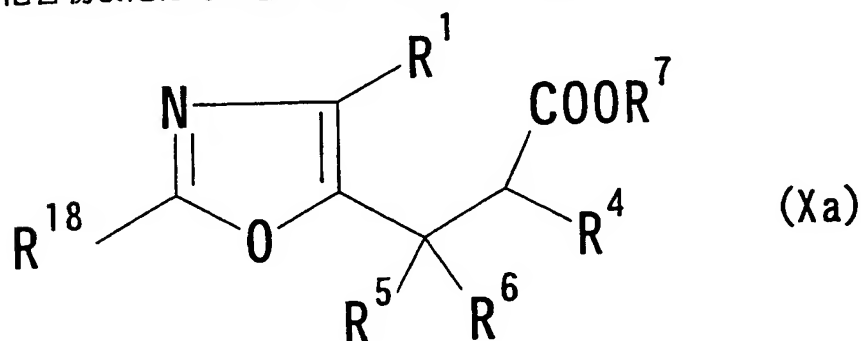
[式中、Zaはハロゲン原子または $-\text{OSO}_2\text{R}^{10}$ (R^{10} は前記と同意義を示す)を、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造し、これを式： $\text{R}^{20}-\text{OH}$ (XVII)

- 5 [R^{20} は置換されていてもよい炭化水素基を示す] で表される化合物と反応させることを特徴とする、式



[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造法；

- 10 (15) 式 (IX) で表される化合物またはその塩と式 (IIa) で表される化合物またはその塩とを酸の存在下に反応させて、式



[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造し、これをハロゲン化反応に付すことによって、式 (XIa) で表される化合物またはその塩を製造し、これを式 (XII) で表される化合物と反応させて、式 (X

I I I) で表される化合物またはその塩を製造し、これを還元反応に付して、式 (X I V) で表される化合物またはその塩を製造し、これを式 (X V) で表される化合物またはハロゲン化剤と反応させて、式 (X V I) で表される化合物またはその塩を製造し、これを式 (X V I I) で表される化合物と反応させることを特徴とする、式 (X V I I I) で表される化合物またはその塩の製造法；

(16) 4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチルイミダゾール-1-イル)-5-オキサゾールプロピオン酸メチル；などに関する。

10 上記した R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 または R^8 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、アリール (aryl) 基、アラルキル基などが挙げられる。

15 該脂肪族炭化水素基としては、炭素数 1～15 の直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基（好ましくは、アルキル基）等が挙げられる。

アルキル基の好適な例としては、炭素数 1～10 のアルキル基（好ましくは、炭素数 1～6 のアルキル基）、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。

25 アルケニル基の好適な例としては、炭素数 2～10 のアルケニル基、例えばビニル、アリル (allyl)、イソプロペニル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどが挙げられる。

アルキニル基の好適な例としては、炭素数 2 ~ 10 のアルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどが挙げられる。

上記した脂肪族炭化水素基は、置換可能な位置に、同一または異なった 1 ~ 5 個（好ましくは 1 ~ 3 個）の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、(i)ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、(ii) C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシなど）、(iii) ヒドロキシ基、(iv) アミノ基、(v) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノなど）、(vi) ニトロ基、(vii) カルボキシ基、(viii) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルなど）、(ix) C_{1-6} アルキルカルボニル基（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、(x) ベンゾイル基、(xi) フェニル基、(xii) フェノキシ基、(xiii) ベンジルオキシ基などが挙げられる。

該脂環式炭化水素基としては、炭素数 3 ~ 12 の飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基（好ましくは、シクロアルキル基）などが挙げられる。

シクロアルキル基の好適な例としては、炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル基（好ましくは、炭素数 3 ~ 8 のシクロアルキル基）、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ〔2.2.1〕ヘプチル、ビスクロ〔2.2.2〕オクチル、ビスクロ〔3.2.1〕オクチル、ビスクロ〔3.2.2〕ノニル、ビスクロ〔3.3.1〕ノニル、ビスクロ〔4.2.1〕ノニル、ビスクロ〔4.3.1〕デシルなどが挙げられる。

シクロアルケニル基の好適な例としては、炭素数 3 ~ 10 のシクロアルケニル基、例えば 2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、

2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。

シクロアルカジエニル基の好適な例としては、炭素数4~10のシクロアルカジエニル基、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。

上記した脂環式炭化水素基は、置換可能な位置に、同一または異なった1~5個（好ましくは1~3個）の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、(i)ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、(ii)C₁₋₆アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど）、(iii)ヒドロキシ基、(iv)アミノ基、(v)モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノなど）、(vi)ニトロ基、(vii)カルボキシル基、(viii)C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、(ix)C₁₋₆アルキルカルボニル基（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、(x)ベンゾイル基、(xi)フェニル基、(xii)フェノキシ基、(xiii)ベンジルオキシ基などが挙げられる。

該アリール基としては、炭素数6~14のアリール基、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニルなどが挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。

該アラルキル基としては、C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキル基、例えば、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチルなどが挙げられ、なかでもフェニル-C₁₋₄アルキル基などが好ましい。

上記したアリール基およびアラルキル基は、置換可能な位置に、同一または異なった1~5個（好ましくは1~3個）の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、(i)C₁₋₃アルキレンジオキシ基（例えば、メチ

レンジオキシ、エチレンジオキシなど)、(ii) ニトロ基、(iii) シアノ基、(iv) カルボキシル基、(v) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、(vi) ヒドロキシ基、(vii) ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(viii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチルなど)、(ix) C_{1-6} アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど)、(x) ベンジルオキシ基、(xi) フェニル基、(xii) ベンゾイル基、(xiii) フェノキシ基、(xiv) アミノ基、(xv) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノなど)、(xvi) C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど) などが挙げられる。

15 上記した R^1 、 R^2 または R^8 で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えばピリジル (例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル等)、ピリミジニル (例、2-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル等)、ピリダジニル (例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル等)、ピラジニル (例、2-ピラジニル等)、ピロリル (例、1-ピロリル、2-ピロリル等)、イミダゾリル (例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル等)、ピラゾリル (例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル等)、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル (例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル等)、オキサゾリル (例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル等)、1, 2, 4-オキサジアゾリル (例、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル等)、1, 2, 4-トリアゾリル (例、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル等)、1, 2, 3-トリアゾリル (例、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル等)、テトラゾリル (例、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5

ーイル等)、ベンズイミダゾリル(例、ベンズイミダゾールー1ーイル、ベンズイミダゾールー2ーイル等)、インドリル(例、インドールー1ーイル、インドールー3ーイル等)、1H-インダゾリル(例、1H-インダゾールー1ーイル等)、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジニル(例、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジニンー1ーイル等)、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジル(例、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジンー1ーイル等)、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジル(例、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジンー1ーイル等)、1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジル(例、1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジンー1ーイル等)、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジニル(例、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジニンー1ーイル等)などの5ないし10員の芳香族複素環基; およびピロリジニル(例、1-ピロリジニル等)、ピペリジル(例、1-ピペリジル等)、モルホリニル(例、モルホリンー4ーイル等)、チオモルホリニル(例、チオモルホリンー4ーイル等)、ピペラジニル(例、1-ピペラジニル等)、ヘキサメチレンイミニル(例、ヘキサメチレンイミンー1ーイル等)、オキサゾリジニル(例、オキサゾリジンー3ーイル等)、チアゾリジニル(例、チアゾリジンー3ーイル、チアゾリジンー2ーイル等)、イミダゾリジニル(例、イミダゾリジンー3ーイル等)、イミダゾリニル(例、イミダゾリンー1ーイル、イミダゾリンー2ーイル等)、オキサゾリニル(例、オキサゾリンー2ーイル等)、チアゾリニル(例、チアゾリンー2ーイル等)、オキサジニル(例、オキサジンー2ーイル等)等の5ないし7員の非芳香族複素環基等が挙げられるが、芳香族複素環基が好ましく、なかでも、フリル、チエニル、ピリジル、キノリル、イソキノリル等が好ましく用いられる。

上記した複素環基は、置換可能な位置に、同一または異なった1~5個(好ましくは1~3個)の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、(i)ニトロ基、(ii)シアノ基、(iii)カルボキシ基、(iv)C₁₋₆アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、(v)ヒドロキシ基、(vi)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(vii)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、

イソブチル, sec-ブチル, tert-ブチル, トリフルオロメチルなど)、(viii) C_{1-6} アルコキシ基 (例えば、メトキシ, エトキシ, プロポキシ, イソプロポキシ, n-ブトキシ, イソブトキシ, sec-ブトキシ, tert-ブトキシなど)、(ix) ベンジルオキシ基、(x) フェニル基、(xi) ベンゾイル基、(xii) フェノキシ基、(xiii) アミノ基、(xiv) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ, エチルアミノ, ジメチルアミノ, ジエチルアミノ, メチルエチルアミノなど)、(xv) C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例えば、メチルカルボニル, エチルカルボニル, ブチルカルボニルなど) などが挙げられる。

また、上述した「炭化水素基」および「複素環基」の置換基としてのベンジルオキシ基、ベンゾイル基、フェニル基およびフェノキシ基は、置換可能な位置に、同一または異なった1~5個 (好ましくは1~3個) の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、(i) C_{1-3} アルキレンジオキシ基 (例えば、メチレンジオキシ, エチレンジオキシなど)、(ii) ニトロ基、(iii) シアノ基、(iv) ヒドロキシ基、(v) ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(vi) C_{1-6} アルコキシ基 (例えば、メトキシ, エトキシ, プロポキシ, イソプロポキシ, n-ブトキシ, イソブトキシ, sec-ブトキシ, tert-ブトキシなど)、(vii) C_{1-6} アルキル基 (例えば、メチル, エチル, プロピル, イソプロピル, n-ブチル, イソブチル, sec-ブチル, tert-ブチルなど)、(viii) ベンジルオキシ基、(ix) アミノ基、(x) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ, エチルアミノ, ジメチルアミノ, ジエチルアミノ, メチルエチルアミノなど) などが挙げられる。

上記した R^3 で示される電子吸引基としては、例えば、 $-CN$ 、 $-COOR^7$ (R^7 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、 $-COR^8$ (R^8 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) などの他に、アミド化されていてもよいカルボキシル基、ニトロ基、 $-(SO_m)R^{15}$ (式中、 m は1または2を示し、 R^{15} は置換されていてもよい炭化水素基を示す) で表される基、 $-PR^{11}R^{12}$ (式中、 R^{11} および R^{12} はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基を示す) で表される基、 $-(PO)(OR^{13})(OR^{14})$ (式中、 R^{13} および R^{14} はそれぞれ水素原子ま

たは置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表される基などが挙げられるが、なかでも、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^7$ (R^7 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、 $-\text{COR}^8$ (R^8 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す)などが好ましい。

- 5 前記の「電子吸引基」としての「アミド化されたカルボキシル基」としては、 $-(\text{CO})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ (式中、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^{16} および R^{17} は互いに結合して隣接する窒素原子とともに5~7員(好ましくは5~6員)の環状アミノ(例、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリンなど)
- 10 を形成していてもよい)で表される基などが挙げられる。

前記した R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} または R^{17} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前述の R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様なものが挙げられる。

- 前記の「電子吸引基」としての式 $-\text{PR}^{11}\text{R}^{12}$ または $-(\text{PO})(\text{OR}^{13})$
- 15 (OR^{14}) で表される基において、 R^{11} および R^{12} あるいは R^{13} および R^{14} は互いに結合して、例えば、低級(C_{2-6})アルキレン(例、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレンなど)、低級(C_{2-6})アルケニレン(例、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ など)など、好ましくは低級(C_{1-6})アルキレン、さらに好ましくは低級
- 20 (C_{2-4})アルキレンを形成していてもよく、これらの2価の基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば水酸基、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシなどが挙げられる。

- 上記式中、 R^1 および R^2 としては、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアリール基、
- 25 置換されていてもよい複素環基などが好ましく、なかでも、 R^1 としては、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基が好ましく、とりわけ、 R^1 としては置換されていてもよいフェニル基が好ましい。 R^1 はさらに好ましくは、ハロゲン原子(好ましくは塩素)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基(好ましくはトリフルオロメチル)、 C_{1-6} アルコ

キシ基（好ましくはメトキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいフェニル基である。 R^1 は、特に好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（好ましくは塩素）で置換されていてもよいフェニル基である。また、 R^2 としては水素原子が好ましい。

- 5 上記式中、 R^4 、 R^5 および R^6 としては、水素原子、置換されていてもよいアルキル基（好ましくはメチルなどの C_{1-6} アルキル基）、置換されていてもよいアリール基（好ましくはフェニル）などが好ましく、なかでも、水素原子が好ましい。

- 10 上記式中、 R^3 としては、 $-CN$ 、 $-COOR^7$ （ R^7 は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す）または $-COR^8$ （ R^8 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基を示す）が好ましく、なかでも、 $-COOR^7$ （ R^7 は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す）が好ましい。

- 15 ここで、 R^7 および R^8 は、特に好ましくは、メチルなどの C_{1-6} アルキル基である。

- 20 上記した R^{18} で示される「置換されていてもよいアミノ基」に関し、置換基としては、前記 R^1 等として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」が挙げられる。 R^{18} は、好ましくは C_{1-6} アルキル基および C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基から選ばれる置換基でモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ基である。 R^{18} は、さらに好ましくはアミノ基である。

- 25 本発明では、前記式 (I) で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (I) と称することがある〕と前記式 (II) で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (II) と称することがある〕とを、酸または塩基の存在下に反応させて、前記式 (III) で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (III) と称することがある〕を製造する。

なお、本明細書中、化合物 (II) および化合物 (III) に関し、 R^3 が $-COOR^7$ （ R^7 は前記と同意義を示す）である化合物を、それぞれ化合物 (IIa) および化合物 (IIIa) と記載することがある。

本反応に用いられる酸としては、例えば鉱酸類（例、塩酸、臭化水素酸、硫

酸、リン酸等)、有機酸類(例、酢酸、プロピオン酸、酪酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等)、ルイス酸類(例、塩化アルミニウム、塩化スズ、塩化鉄、塩化チタニウム(四塩化チタン)、ボロントリフルオリド、ボロントリクロリド等)、強酸性樹脂(例、Dowex 50、Amberlite IR120等)、ポリリン酸、ポリリン酸エステル等が挙げられる。酸は、好ましくは硫酸、メタンスルホン酸、ボロントリフルオリドである。なかでも、鉍酸類が好ましく、とりわけ硫酸が好ましい。

本反応に用いられる塩基としては、例えばアルカリ金属アルコキシド類(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム-tert-ブトキシド、カリウム-tert-ブトキシド等)、3級アミン類(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデック-7-エン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)等)、芳香族アミン類(例、ピリジン、ピコリン、キノリン、ジメチルアニリン、ジエチルアニリン等)、強塩基性樹脂(例、Dowex 1、Amberlite IRA400、BioRad AGI等)等が挙げられる。塩基は、好ましくはアルカリ金属アルコキシド類、3級アミン類であり、さらに好ましくはナトリウムメトキシド、トリエチルアミンである。

本反応は、通常溶媒中で行われ、このような溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン等)、エーテル類(例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、エステル類(酢酸メチル、酢酸エチル等)、アルコール類(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、メトキシエタノール等)などが用いられる。これら溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、前記酸または塩基を溶媒として用いても良い。溶媒は、好ましくはニトリル類、アルコール類、芳香族炭化水素類であり、さらに好ましくはアセトニト

リル、メタノール、トルエンである。とりわけ、アセトニトリルが好ましい。

化合物 (II) の使用量は、化合物 (I) に対して、通常 1～20 当量、好ましくは 1～5 当量である。また、酸または塩基の使用量は、化合物 (I) に対して、通常 0.01～30 当量、好ましくは、0.05～10 当量である。

- 5 化合物 (I) と化合物 (II) との反応は、酸の存在下に行うことが好ましく、この場合、酸の使用量は、化合物 (I) に対して、通常 0.1～30 当量、好ましくは、0.5～10 当量である。

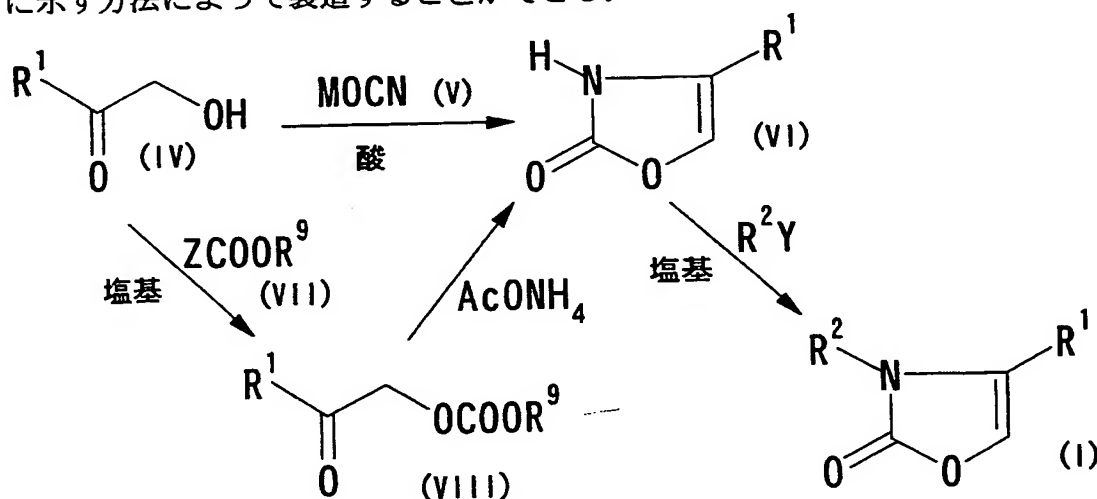
反応温度は、通常 -30°C ～ 150°C 、好ましくは、 -10°C ～ 100°C である。

- 10 反応時間は、通常 0.5 時間～24 時間、好ましくは、1～10 時間である。

かくして得られる化合物 (III) は、公知の手段、例えば濃縮、液性変換、溶媒抽出、結晶化等により容易に単離することができ、再結晶することでさらに高純度の化合物が得られる。

本発明の製造法において、原料として用いられる化合物 (I) は、例えば以下

15



- 20 [式中、Mはナトリウムまたはカリウムなどのアルカリ金属を、Zはハロゲン原子（例、塩素、臭素等）を、Yはハロゲン原子（例、塩素、臭素等）または $-\text{OSO}_2\text{R}^{10}$ (R^{10} は置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基を示す) を、Acはアセチル基を、R⁹はアルキル基、アリール基、アラルキル基を示す。他の記号は前記と同意義]を表す。

上記式中、 R^9 で示される「アルキル基」としては、前記 R^1 として例示した「アルキル基（好ましくは、炭素数1～6のアルキル基）」が挙げられる。

上記式中、 R^9 で示される「アラルキル基」としては、前記 R^1 として例示した「アラルキル基（好ましくは、 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基）」が挙げられる。

上記式中、 R^9 で示される「アリール基」としては、前記 R^1 として例示した「アリール基（好ましくは、炭素数6～14のアリール基）」が挙げられる。

上記式中、 R^{10} で示される「置換されていてもよいアルキル基」における「アルキル基」としては、前記 R^1 として例示した「アルキル基（好ましくは、炭素数1～6のアルキル基）」が挙げられる。該「アルキル基」は、置換可能な位置に、同一または異なった1～5個（好ましくは1～3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、前記 R^1 として例示した「脂肪族炭化水素基」における置換基と同様のものが挙げられる。

上記式中、 R^{10} で示される「置換されていてもよいアリール基」における「アリール基」としては、前記 R^1 として例示した「アリール基（好ましくは、炭素数6～14のアリール基）」が挙げられる。該「アリール基」は、置換可能な位置に、同一または異なった1～5個（好ましくは1～3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、前記 R^1 として例示した「アリール基」における置換基と同様のものが挙げられる。

R^{10} は、特に好ましくは C_{1-6} アルキル基（好ましくはメチル）；1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（好ましくはメチル）で置換されていてもよいフェニル基である。

まず、化合物（IV）と化合物（V）とを酸の存在下に反応させ、化合物（VI）を製造する。本反応は通常溶媒中で行われる。溶媒としては、例えばアルコール類（例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、メトキシエタノール等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン等）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン等）、エーテル類（例、エチルエーテル、イソプロ

ピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、エステル類(酢酸メチル、酢酸エチル等)などが用いられる。これら溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。溶媒は、特に好ましくはイソプロパノールなどのアルコール類である。

5 酸としては、例えば有機酸類(例、酢酸、プロピオン酸、酪酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等)、鉱酸類(例、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等)等が用いられる。なかでも有機酸類が好ましく、とりわけ酢酸が好ましい。

10 化合物(V)の使用量は、化合物(IV)に対して、通常1~10当量、好ましくは1~5当量である。また、酸の使用量は、化合物(V)に対して、通常1~30当量好ましくは、1~10当量である。

反応温度は、通常-10℃~120℃、好ましくは、-5℃~90℃である。

反応時間は、通常0.5時間~72時間、好ましくは、1~36時間である。

15 化合物(VI)は、化合物(IV)と化合物(VII)とを塩基の存在下に反応させて、化合物(VIII)を製造し、さらに化合物(VIII)を酢酸アンモニウムと反応させることによって製造することができる。

20 化合物(IV)と化合物(VII)との反応は、通常溶媒中、塩基の存在下に行われる。本溶媒は、反応を阻害しない限りいかなる溶媒でもよく、例えばハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン等)、エーテル類(例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、エステル類(酢酸メチル、酢酸エチル等)、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。これら溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

25 塩基としては、例えば3級アミン類(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、N-メチルモルフォリン等)、芳香族アミン類(例、ピリジン、ピコリン、キノリン等)、炭酸ア

ルカリ金属（例、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等）、水酸化アルカリ金属（例、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム等）などが用いられる。

化合物（VII）及び塩基の使用量は、化合物（IV）に対して、それぞれ通常 1
5 ～5 当量、好ましくは 1～3 当量である。

反応温度は、通常 -30°C ～ 100°C 、好ましくは、 -15°C ～ 60°C である。

反応時間は、通常 15 分間～24 時間、好ましくは、0.5～12 時間である。

10 かくして得られる化合物（VIII）を、公知の手段により単離した後、あるいはその反応混合物のまま、酢酸アンモニウムと反応させて化合物（VI）を製造する。本反応は溶媒中で行われる。該溶媒は、反応を阻害しない限りいかなる溶媒でもよく、例えばハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等）、
15 芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン等）、エーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニトリル等）、エステル類（酢酸メチル、酢酸エチル等）、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。
20 これら溶媒は、2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、弱酸を溶媒として用いてもよく、このような弱酸としては、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等が用いられる。またこれら弱酸と上述の溶媒との混合溶媒を反応に用いてもよい。

酢酸アンモニウムの使用量は、化合物（VIII）に対して、通常 1～20 当量、
25 好ましくは 1～10 当量である。

反応温度は、通常 -10°C ～ 150°C 、好ましくは、 0°C ～ 120°C である。

反応時間は、通常 15 分間～24 時間、好ましくは、0.5～12 時間である。

こうして得られた化合物（VI）は、公知の手段により単離した後、あるいは

その反応混合物のまま、本発明製造法の原料に用いられる他、塩基の存在下、N-アルキル化して化合物 (I) を製造するための原料として用いることもできる。本N-アルキル化反応の条件は、化合物 (VIII) を製造した時の製造条件、またはそれに準ずる方法が当てはめられる。また、塩基としては、後述の化合物

5 (IV) とシアナミド化合物との反応において例示する塩基が用いられる。

本発明では、前記式 (IX) で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (IX) と称することがある〕と化合物 (II) とを、酸の存在下に反応させて、前記式 (X) で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (X) と称することがある〕を製造する。

10 なお、本明細書中、化合物 (X) に関し、 R^3 が $-COOR^7$ (R^7 は前記と同意義を示す) である化合物を、化合物 (X a) と記載することがある。

本反応に用いられる酸としては、前記化合物 (I) と化合物 (II) との反応において例示した酸が挙げられる。なかでも、ルイス酸類が好ましく、とりわけ塩化チタニウムが好ましい。

15 本反応は、通常溶媒中で行われ、このような溶媒としては、前記化合物 (I) と化合物 (II) との反応において例示した溶媒が用いられる。また、場合によっては使用する酸を溶媒として用いても良い。溶媒は、好ましくはハロゲン化炭化水素類であり、特に好ましくはジクロロメタンである。

20 化合物 (II) の使用量は、化合物 (IX) に対して、通常 1 ~ 20 当量、好ましくは 1 ~ 5 当量である。また、酸の使用量は、化合物 (IX) に対して、通常 0. 1 ~ 30 当量、好ましくは、0. 5 ~ 10 当量である。

反応温度および反応時間は、前記化合物 (I) と化合物 (II) との反応と同様である。

25 かくして得られる化合物 (X) は、公知の手段、例えば濃縮、液性変換、溶媒抽出、結晶化等により容易に単離することができ、再結晶することでさらに高純度の化合物が得られる。

上記製造法において、原料として用いられる化合物 (IX) は、例えば化合物 (IV) と式： $R^{18}CN$

〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で表されるシアナミド化合物とを塩基の

存在下に反応させることによって製造することができる。

塩基としては、例えば3級アミン類（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、N-メチルモルフォリン等）、芳香族アミン類（例、ピリジン、ピコリン、キノリン、イソキノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン等）、炭酸アルカリ金属（例、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等）、水酸化アルカリ金属（例、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム等）、アルカリ金属アルコキシド（例、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム *n*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド等）などが用いられる。なかでもアルカリ金属アルコキシドが好ましい。

本反応は、通常溶媒中で行われる。該溶媒は、反応を阻害しない限りいかなる溶媒でもよく、例えばアルコール類（例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、メトキシエタノール等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン等）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン、ベンゾトリフルオリド等）、エーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニトリル等）、エステル類（酢酸メチル、酢酸エチル等）等が用いられる。これら溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。溶媒は、好ましくはアルコール類である。

シアナミド化合物の使用量は、化合物（IV）に対して、通常1～10当量、好ましくは1～5当量である。

塩基の使用量は、化合物（IV）に対して、通常0.01～10当量、好ましくは0.1～5当量である。

反応温度は、通常-50℃～150℃、好ましくは、-20℃～120℃である。

反応時間は、通常15分間～24時間、好ましくは、0.5～12時間であ

る。

かくして得られる化合物 (IX) は、公知の手段により単離した後、あるいはその反応混合物のまま、次の工程の原料として用いることができる。

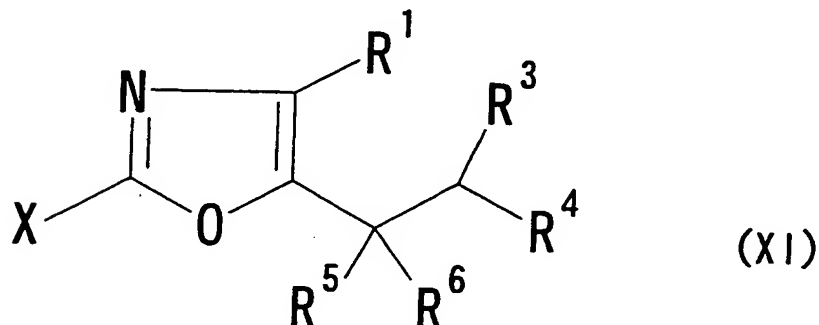
化合物 (I)、化合物 (II)、化合物 (III)、化合物 (IX)、化合物 (X) ;
5 および化合物 (I) または化合物 (IX) を製造する工程で用いられる各原料化合物が、上記の如く例示した置換基の種類に応じて塩基性化合物となる場合は、酸との塩を形成していてもよい。かかる酸としては、反応に支障を来さないものであれば、何れの酸であってもよく、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸、スルファミン酸等の無機酸；ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、p-トルエン
10 スルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸；アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸などが挙げられる。また、得られる化合物が塩である場合は常法に従って遊離塩基へ変換してもよい。

一方、化合物 (I)、化合物 (II)、化合物 (III)、化合物 (IX)、化合物 (X) ;
15 および化合物 (I) または化合物 (IX) を製造する工程で用いられる各原料化合物が、上記の如く例示した置換基の種類に応じて酸性化合物となる場合は、塩基との塩を形成していてもよい。かかる塩基との塩としては、反応に支障を来さないものであれば、何れの塩基との塩であってもよく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、塩基性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属
20 塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。塩
25 基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。また、得られる化合物が塩である場合は常法に従って遊離酸へ変換してもよい。

本発明の製造法により得られる化合物 (III) および化合物 (X) は、例えば、

特開平 9-323983 (WO 97/36882) などに記載された糖尿病治療薬などの医薬品の合成中間体として有用であり、例えば、化合物 (III) または化合物 (X) を原料として用い、以下に記載する方法の他、特開平 9-323983 に記載の方法またはこれに準じた方法に従って、特開平 9-323983 に記載のオキサゾール誘導体を製造することができる。

例えば、化合物 (III) または化合物 (X) をハロゲン化反応に付すことによって、式



[式中、Xはハロゲン原子を、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造することができる。

Xで示されるハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素等が挙げられる。

化合物 (III) のハロゲン化反応は、通常ハロゲン化剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。また、過剰のハロゲン化剤を溶媒として用いてもよい。

ハロゲン化剤としては、例えばオキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、三臭化リンなどが挙げられる。なかでもオキシ塩化リンが好ましい。

ハロゲン化剤の使用量は、化合物 (III) に対して、通常 1~50 当量、好ましくは 3~20 当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素類 (例、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン等)、エーテル類 (例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ニトリル類 (例、アセトニト

リル、プロピオニトリル等)、エステル類(酢酸メチル、酢酸エチル等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン、ベンゾトリフルオリド等)、ピリジン等が用いられる。これら溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。溶媒は、好ましくはピリジンである。

反応温度は、通常20℃～180℃、好ましくは、50℃～130℃である。

反応時間は、通常30分間～20時間である。

化合物(X)のハロゲン化反応は、例えば自体公知のザンドマイヤー反応、すなわちジアゾ化反応を行った後、ジアゾ基をハロゲン置換することによって行われる。

ジアゾ化反応は、通常ジアゾ化剤を用いて行われる。該ジアゾ化剤としては、例えば亜硝酸塩(例、亜硝酸、亜硝酸ナトリウムなど)、亜硝酸アルキル類(例、亜硝酸エチル、亜硝酸ブチル、亜硝酸アミル、亜硝酸イソアミルなど)などが挙げられる。また、塩化ニトロシルなどのハロゲン化ニトロシルも用いることができる。ジアゾ化剤の使用量は、化合物(X)に対して、通常約1～10モル当量である。ジアゾ化剤は、好ましくは亜硝酸ナトリウムなどの亜硝酸塩である。

ジアゾ基のハロゲン置換は、例えば①ハロゲン化銅の存在下、または②塩酸あるいは臭化水素酸と銅粉末または銅塩との存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

ハロゲン化銅としては、例えば塩化銅(I)、臭化銅(I)、ヨウ化銅(I)、塩化銅(II)、臭化銅(II)、ヨウ化銅(II)などが挙げられる。銅塩としては、例えば硫酸銅、炭酸銅、酸化銅などが挙げられる。ハロゲン化銅、銅粉末または銅塩の使用量は、化合物(X)に対して、通常約0.001～20モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばアルコール類(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、メトキシエタノール等)、エーテル類(例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、アセトン、ジメチルスルホキシド、リ

ン酸、酢酸、水などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常約 $-50 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ である。

5 反応時間は、通常約30分間～20時間である。

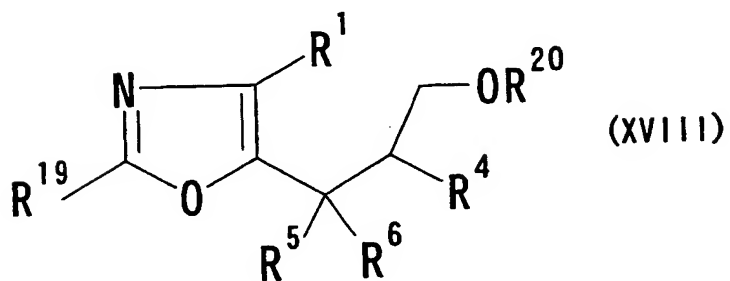
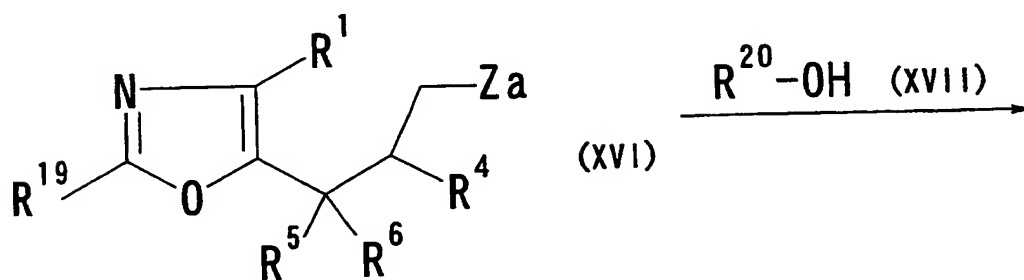
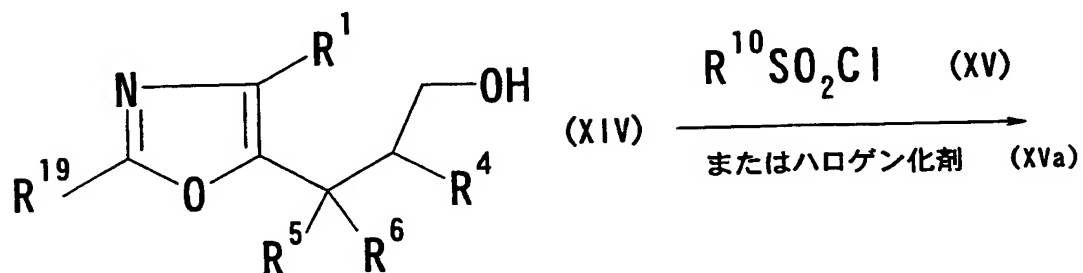
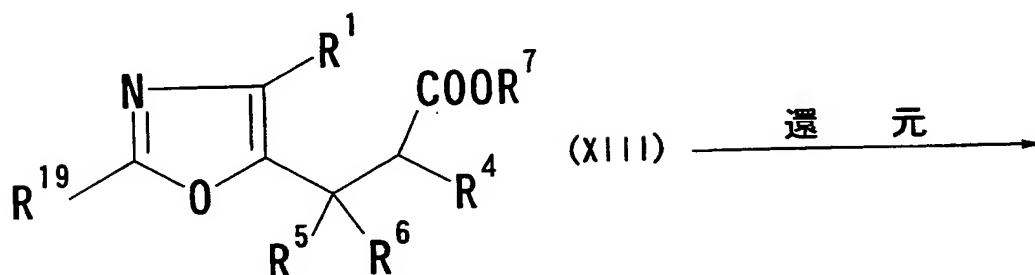
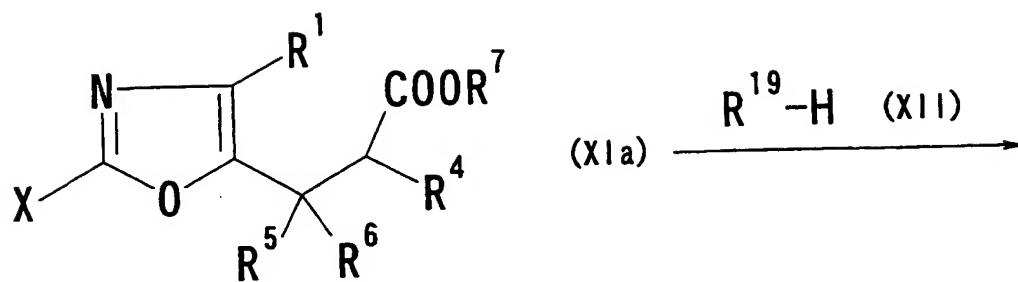
かくして得られる化合物(XI)は、公知の手段、例えば濃縮、液性変換、溶媒抽出、結晶化等により容易に単離することができ、再結晶することでさらに高純度の化合物が得られる。

10 本明細書中、化合物(XI)に関し、 R^3 が $-\text{COOR}^7$ (R^7 は前記と同意義を示す)である化合物を化合物(XIa)と記載することがある。

化合物(XIa)を、例えば以下の反応に付すことによって、糖尿病または糖尿病性合併症(例、腎症、網膜症、神経障害等)の予防治療薬として有用な化合物(XVIII)を製造することができる。

15 化合物(XVIII)は、そのまま、または自体公知の薬理学的に許容し得る担体などと混合し、錠剤、カプセル剤、注射剤などの製剤とした後、哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等)に対して安全に投与することができる。

20 化合物(XVIII)の投与量は、投与対象、投与ルートなどによっても異なるが、例えば糖尿病の成人患者に経口投与する場合、通常1回量として約 $0.05 \sim 500 \text{ mg/kg}$ 体重、好ましくは約 $5 \sim 100 \text{ mg/kg}$ 体重であり、この量を1日1～3回投与することが望ましい。



[式中、 R^{19} は窒素原子を介して結合する、置換されていてもよい含窒素複素環基を、 R^{20} は置換されていてもよい炭化水素基を、 Z_a はハロゲン原子（例、塩素、臭素等）または $-OSO_2R^{10}$ （ R^{10} は、前記と同意義を示す）を、その他の記号は前記と同意義を示す]

- 5 R^{19} で示される「窒素原子を介して結合する、置換されていてもよい含窒素複素環基」に関し、「窒素原子を介して結合する含窒素複素環基」としては、例えば1-ピロリル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、1,2,4-トリアゾール-1-イル、1,2,4-トリアゾール-4-イル、1,2,3-トリアゾール-1-イル、1,2,3-トリアゾール-2-イル、テトラゾール-1-イル、テ
- 10 トラゾール-2-イル、ベンズイミダゾール-1-イル、インドール-1-イル、1H-インダゾール-1-イル、1H-ピロロ〔2,3-b〕ピラジン-1-イル、1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-1-イル、1H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-1-イル、1H-イミダゾ〔4,5-c〕ピリジン-1-イル、1H-イミダゾ〔4,5-b〕ピラジン-1-イルなどの5ないし10員の
- 15 芳香族含窒素複素環基；および1-ピロリジニル、1-ピペリジル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、1-ピペラジニル、ヘキサメチレンイミン-1-イル、オキサゾリジン-3-イル、チアゾリジン-3-イル、イミダゾリジン-1-イル、イミダゾリン-1-イル、オキサゾリン-3-イル、チアゾリン-3-イル、オキサジン-4-イル等の5ないし7員の非芳香
- 20 族含窒素複素環基等が挙げられるが、芳香族含窒素複素環基が好ましく、なかでも、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、1,2,4-トリアゾール-1-イル、1,2,4-トリアゾール-4-イル、ベンズイミダゾール-1-イル等が好ましく用いられる。

- 上記した「窒素原子を介して結合する含窒素複素環基」は、置換可能な位置
- 25 に、同一または異なった1～5個（好ましくは1～3個）の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、前記 R^1 として例示した「置換されていてもよい複素環基」における置換基が挙げられる。 R^{19} は、特に好ましくは1ないし3個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい1-イミダゾリル基である。

R^{20} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 R^1 等と

して例示した「置換されていてもよい炭化水素基」が挙げられる。R²⁰は、特に好ましくは1ないし3個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基（好ましくはフェニル）である。

まず、化合物(XIa)と化合物(XII)とを反応させることにより、化合物(XIII)を製造する。

本反応は、通常塩基の存在下に反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、前記化合物(IV)とシアナミド化合物との反応において用いられる塩基が挙げられる。また、化合物(XII)を過剰に用いることにより、化合物(XII)自身を塩基として用いてもよい。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばエーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン、ベンゾトリフルオリド等）、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、N-メチルピロリドン等が挙げられる。これら溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。溶媒は、特に好ましくはジメチルスルホキシドである。

化合物(XII)の使用量は、化合物(XIa)に対して、通常1～20当量、好ましくは1～5当量である。

塩基の使用量は、化合物(XIa)に対して、通常0.01～10当量、好ましくは0.1～5当量である。

反応温度は、通常20℃～180℃、好ましくは、80℃～140℃である。

反応時間は、通常15分間～20時間である。

ついで、化合物(XIII)を還元反応に付すことによって化合物(XIV)を製造する。

本反応は、通常還元剤の存在下に反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

還元剤としては、例えば水素化ホウ素アルカリ金属（例、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等）等の金属水素化物；水素化リチウムアルミニウム、ジヒドロビス（2-メトキシエトキシ）アルミン酸ナトリウム等の

金属水素錯化合物；水素化トリフェニルスズ等の有機スズ化合物；ジボラン、置換ボランなどが挙げられる。なかでも、ジヒドロビス（2-メトキシエトキシ）アルミン酸ナトリウム等の金属水素錯化合物が好ましい。

5 反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばアルコール類（例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、メトキシエタノール等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン等）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン等）、エーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、N, N-ジメチルホルムアミド等が用いられる。これら溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。溶媒は、
10 好ましくは芳香族炭化水素類であり、特に好ましくはトルエンである。

反応温度は、通常-20℃～150℃、好ましくは、0℃～100℃である。

反応時間は、通常5分間～10時間である。

15 ついで、化合物（XIV）と化合物（XV）またはハロゲン化剤（XVa）とを反応させることにより、化合物（XVI）を製造する。

化合物（XV）の好適な例としては、例えばメタンスルフォニルクロリド（メシルクロリド）、トルエンスルフォニルクロリド（トシルクロリド）、ベンゼンスルフォニルクロリド等が挙げられる。ハロゲン化剤（XVa）の好適な例として、
20 例えばチオニルクロリド、チオニルブロミド、三塩化リン、三臭化リン、オキシ塩化リン、五塩化リン等が挙げられる。

本反応は、通常塩基の存在下に反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば3級アミン類（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、N-メチルモルフォリン等）、
25 芳香族アミン類（例、ピリジン、ピコリン、キノリン、イソキノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン等）、炭酸アルカリ金属（例、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等）などが用いられる。なかでも、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミンなどの3級アミン類が好ましい。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン等）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン等）、エーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、エステル類（酢酸メチル、酢酸エチル等）等が用いられる。これら溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。溶媒は、好ましくは芳香族炭化水素類またはエーテル類であり、特に好ましくはトルエンまたはテトラヒドロフランである。

10 化合物(XV)またはハロゲン化剤(XVa)の使用量は、化合物(XIV)に対して、通常1～5当量である。

塩基の使用量は、化合物(XIV)に対して、通常0.01～10当量、好ましくは0.1～5当量である。

反応温度は、通常-20℃～150℃、好ましくは0℃～100℃である。

15 反応時間は、通常5分間～20時間である。

さらに、化合物(XVI)と化合物(XVII)とを反応させることにより、化合物(XVIII)を製造する。

本反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、塩基の存在下に行われる。

20 反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン等）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン等）、エーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

25 これら溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。溶媒は、好ましくは芳香族炭化水素類またはエーテル類であり、特に好ましくはトルエンまたはテトラヒドロフランである。

塩基としては、前記化合物(XIa)と化合物(XII)との反応において用いられる塩基が挙げられる。

化合物 (XVII) 及び塩基の使用量は、化合物 (XVI) に対して、それぞれ通常 1 ～ 10 当量、好ましくは 1 ～ 5 当量である。

反応温度は、通常 -50°C ～ 150°C 、好ましくは、 -10°C ～ 120°C である。

5 反応時間は、通常 30 分間～20 時間である。

本反応において、反応の促進を目的として、相関移動触媒 (PTC) を用いることが好ましい。相関移動触媒としては、例えばテトラエチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、セチルベンジルジメチルアンモニウムクロリドなどが挙げられる。なかでも、テトラブチルアンモニウム
10 ブロミドが好ましい。

相関移動触媒の使用量は、例えば化合物 (XVI) に対して、通常 0.001 ～ 5 当量である。

また、化合物 (XVIII) は、化合物 (XIV) と化合物 (XVII) とを自体公知のミツノブ反応に付すことによっても製造することができる。
15

本反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、有機リン化合物および親電子剤の存在下に行われる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば前記化合物 (XVI) と化合物 (XVII) との反応において用いられる悪影響を及ぼさない溶媒が挙げられる。

20 有機リン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどが挙げられる。

親電子剤としては、例えばアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボニルジピペラジンなどが挙げられる。

有機リン化合物および親電子剤の使用量は、例えば化合物 (XIV) に対して、
25 通常 1 ～ 5 当量である。

反応温度は、通常 -50°C ～ 150°C 、好ましくは、 -10°C ～ 120°C である。

反応時間は、通常 30 分間～20 時間である。

前記化合物 (XIII)、(XIV)、(XVI) および (XVIII) は、公知の手段、

例えば濃縮、液性変換、溶媒抽出、結晶化等により容易に単離することができ、再結晶することでさらに高純度の化合物が得られる。また、化合物(XIII)、(XIV)および(XVI)は、単離せずに次の反応に用いてもよい。

前記化合物(XI)および化合物(XVIII)を製造する工程で用いられる各原料化合物は、前記化合物(I)等と同様にして、酸または塩基との塩を形成していてもよい。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例および参考例を挙げて本発明を詳しく説明するが、本発明はこれによって限定されるものではない。

実施例

実施例 1

2-(4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン-5-イル)プロピオン酸メチル

4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン(794.3g)のアセトニトリル(2383mL)溶液に氷冷下、10℃以下で濃硫酸(1195g)を滴下した。ついでアクリル酸メチル(731mL)を10℃以下で加えて、氷浴をはずして室温で3時間攪拌した。氷冷下20℃以下で、水(7.94L)を加えた。析出した結晶をろ取し、1%重曹水、水、イソプロピルエーテルで順次洗浄し、2-(4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン-5-イル)プロピオン酸メチルを得た(1017.8g; 収率89%)。メタノールから再結晶して無色結晶を得た。

元素分析値 $C_{13}H_{12}ClNO_4$ として

計算値: C, 55.43; H, 4.29; N, 4.97

実測値: C, 55.23; H, 3.99; N, 5.08

NMR($CDCl_3$): 2.70(2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.98(2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.65(3H, s), 7.42(5H, s), 10.37(1H, s)

実施例 2

4- (4-フェニル-2-オクソ-4-オキサゾリン-5-イル) -4-フェニル-2-ブタノン

- 4-フェニル-2-オクソ-4-オキサゾリン (1.61 g)、ベンザルアセトン (1.46 g) のアセトニトリル (20 ml) 溶液にメタンスルホン酸 (0.96 g) を滴下した。得られる混合液を室温で30分攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗乾燥 (MgSO_4) 後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1) で溶出した。溶媒を留去し、イソプロピルエーテルから結晶化し、4- (4-フェニル-2-オクソ-4-オキサゾリン-5-イル) -4-フェニル-2-ブタノンを得た (2.65 g; 収率 86.3%)。エタノールから再結晶して無色結晶を得た。

元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ として

計算値: C, 74.25; H, 5.58; N, 4.56

実測値: C, 74.28; H, 5.72; N, 4.52

- 15 NMR(CDCl_3): 2.16(3H, s), 3.02(1H, dd, $J=17.7$ and 6.0Hz), 3.34(1H, dd, $J=17.7$ and 8.4Hz), 4.67(1H, dd, $J=8.4$ and 6.0Hz), 7.21-7.50(10H, m), 10.10(1H, s)

実施例 3

- 2- (4- (4-クロロフェニル) -2-オクソ-4-オキサゾリン-5-イル) プロピオン酸メチル

- 4- (4- (4-クロロフェニル) -2-オクソ-4-オキサゾリン (3.00 g) アクリル酸メチル (1.52 mL) をメタノール (15 mL) に溶解し、28%ナトリウムメトキシド (NaOMe) のメタノール溶液 (0.30 mL) を添加した。得られる混合液を、還流下、2時間攪拌後、溶媒を減圧濃縮した。残留物にトルエン (21 mL)、水 (21 mL) を加えて、室温で1時間攪拌した。5℃以下に冷却して1時間攪拌後、析出した結晶をろ取し、水 (21 mL)、イソプロピルエーテル (21 mL) で順次洗浄した。50℃で減圧乾燥し、微紫色結晶として表題化合物を得た (2.85 g; 収率 66.0%)。本品の NMR は実施例 1 で得られた化合物と良く一致した。

実施例 4

5- (3-オクソ-1-フェニルブチル) -4-フェニル-2-オクソ-4-オキサゾリン

4-フェニル-2-オクソ-4-オキサゾリン (1.61 g)、ベンザルアセトン
5 (1.46 g) をアセトニトリル (20 mL) に溶解し、メタンスルホン酸 (0.96 mL) を添加した。得られる混合液を、室温で 1 時間攪拌後、反応液に水 (100 mL)、酢酸エチル (100 mL) を加えた。有機層を分取し、水 (50 mL) で 2 回洗浄後、減圧濃縮して油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (1:1) で溶出した。溶媒
10 を留去し、得られた油状物質にイソプロピルエーテル (50 mL) を加えて結晶化させ、室温で 1 時間攪拌した。結晶をろ取し、イソプロピルエーテル (20 mL) で洗浄し、白色結晶として表題化合物を得た (2.65 g; 収率 86.3%)。

元素分析値 $C_{19}H_{17}NO_3$ として

計算値 : C, 74.25; H, 5.58; N, 4.56.

15 実測値 : C, 74.28; H, 5.72; N, 4.52.

NMR($CDCl_3$) : 2.16 (3H, s), 3.02 (1H, dd, $J=17.7$ and 6.0 Hz), 3.34 (1H, dd, $J=17.7$ and 8.4 Hz), 4.67 (1H, dd, $J=8.4$ and 6.0 Hz), 7.21-7.50 (10H, m), 10.10 (1H, s).

実施例 5

20 2- (4- (4-メトキシフェニル) -2-オクソ-4-オキサゾリン-5-イル) プロピオン酸メチル

4- (4-メトキシフェニル) -2-オクソ-4-オキサゾリン (1.00 g)、
アクリル酸メチル (0.94 mL) をトルエン (20 mL) に溶解し、ボロントリフルオリドエーテラート (1.31 mL) を添加した。得られる混合液を 90℃ に加熱して 2 時間攪拌後、溶媒を減圧濃縮して油状物質を得た。得られた油状物質
25 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (1:1) で溶出した。溶媒を留去し、得られた油状物をエタノールから結晶化させ、ついでイソプロピルエーテル (10 mL) を添加し、5℃ 以下で 1 時間攪拌した。結晶をろ取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、灰白色結晶として表題化合物

を得た(0.30 g ; 収率 20.7%)。

元素分析値 $C_{14}H_{15}NO_5$ として

計算値 : C,60.64 ; H,5.45 ; N,5.05.

実測値 : C,60.38 ; H,5.25 ; N,4.99.

- 5 NMR($CDCl_3$): 2.68 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 2.97(2H, t, $J=7.7$ Hz), 3.67(3H, s),
3.83(3H, s), 6.97 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 10.13(1H, s).

実施例 6

2-(4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン-5-イル)プロピオン酸メチル

- 10 4-(4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン(3.0g)
をメタノール(30mL)に溶解し、アクリル酸メチル(1.66mL)、トリエチル
アミン(2.14mL)を添加した。得られる混合液を、還流下、6時間攪拌後、溶媒
を減圧濃縮し、イソプロパノール(9 mL)、イソプロピルエーテル(21 mL)
を加えて室温で一晩静置後、5℃以下に冷却して1時間攪拌した。析出した結
15 晶をろ取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、表題化合物を得た(2.81 g ; 収率
65.0%)。

実施例 7

4-クロロフェニル-5-(1-メチル-3-オクソブチル)-2-オクソ-4-オキサゾリン

- 20 4-(4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン(1.0g)、
3-ペンテン-2-オン(0.75 mL)をメタノール(30 mL)に溶解し、トリ
エチルアミン(0.71 mL)を加え、還流下に15時間攪拌した。反応液を減圧濃
縮し、イソプロピルエーテル(20 mL)を加えて結晶化させた。結晶をろ取
し、イソプロピルエーテルで洗浄し、淡黄褐色結晶として表題化合物を得た(1.14
25 g ; 収率 79.7%)。

元素分析値 $C_{14}H_{14}NO_3Cl$ として

計算値 : C,60.11 ; H,5.04 ; N,5.01.

実測値 : C,59.84 ; H,5.04 ; N,5.02.

NMR($CDCl_3$) 1.27(3H, d, $J=6.9$ Hz), 2.17(3H, m), 2.71(1H, dd, $J=17.9$ and 6.3

Hz), 2.96(1H, dd, J=17.9 and 7.6 Hz), 3.51-3.58(1H, m), 7.43-7.51(4H, m), 10.25(1H, s).

実施例 8

5 2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾールプロピオン酸
メチル

2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)オキサゾール (584 mg)、ア
クリル酸メチル (0.81 mL) のジクロロメタン (5.8 mL) 溶液に、氷冷
下、四塩化チタン (TiCl_4) (0.99 mL) を滴下した。得られる混合液を室
温に戻して6時間攪拌後、溶媒を留去した。残留物に水を加え、酢酸エチルで
10 抽出した。抽出液を水洗後、乾燥 (MgSO_4) し、溶媒を留去した。残留物をイ
ソプロピルエーテル-酢酸エチルから結晶化させた (209 mg; 収率 51.
3%)。イソプロピルエーテル-酢酸エチルから再結晶し、淡黄色結晶として表
題化合物を得た。

元素分析値 $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NClN}_2\text{O}_3$ として

15 計算値 : C, 55.62; H, 4.67; N, 9.98.

実測値 : C, 55.48; H, 4.52; N, 10.00.

NMR(CDCl_3): 2.67(2H, t, J=7.8Hz), 3.09(2H, t, J=7.8Hz), 3.68(3H, s),
4.69(2H, bs), 7.36(2H, d, J=8.6Hz), 7.52(2H, d, J=8.6Hz)

実施例 9

20 2-(4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン-5-
イル) プロピオン酸メチル

反応容器内で、4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリ
ン 5.00g をアセトニトリル 15ml に懸濁した後、反応容器内のガスを窒素ガスに
置換した。得られる懸濁液を冷却し、濃硫酸 7.53g を 2~10℃ で滴下した。次い
25 でアクリル酸メチル 4.41g を 2~3℃ で滴下した。得られる混合液を 20~30℃ で
1.5 時間攪拌した後、メタノール 15ml を 22~25℃ で滴下し、冷却後 5~8℃ で
水を滴下した。析出した結晶をろ取し、水 25ml、1%炭酸水素ナトリウム水 25ml、
水 25ml、ジイソプロピルエーテル 25ml で洗浄後、40℃ で 7 時間減圧乾燥し、
表題化合物 5.72g(収率 79.4%) を淡赤白色結晶として得た。

実施例 10

3-[2-オキソ-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-オキサゾリン-5-イル] プロピオン酸メチル

- 4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-オキサゾロン (10.8 g)、
5 アクリル酸メチル (8.10 g)、三ふっ化ほう素ジエチルエーテル錯体 (6.68 g) およびトルエン (50 mL) の混合物を加熱還流しながら3時間かきまぜた。反応混合物を濃縮し、氷水 (200 mL) に注いだ。析出した固体をろ取り、水で洗浄し、風乾し、イソプロピルアルコール-イソプロピルエーテルから再結晶して、表題化合物を淡黄色プリズム晶として得た (4.00 g, 27%)。
10 融点 156-157℃。

実施例 11

3-[2-オキソ-4-(3',4'-ジクロロフェニル)-4-オキサゾリン-5-イル] プロピオン酸メチル

- 4-(3',4'-ジクロロフェニル)-2-オキサゾロン (8.9 g)、アクリル
15 酸メチル (13.2 g)、三ふっ化ほう素ジエチルエーテル錯体 (8.5 g) およびトルエン (100 mL) の混合物を加熱還流しながら12時間かきまぜた。反応混合物を濃縮し、氷水 (500 mL) に注いだ。析出した固体をろ取り、水で洗浄し、風乾して、表題化合物の結晶を得た (9.0 g, 75%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点 129-130℃。

20

参考例 1

4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン

- 4-クロロ-2'-ヒドロキシアセトフェノン (3.41 g)、シアン酸カリウム (3.25 g)、イソプロパノール (15 mL) の混合物に50℃で、酢酸
25 (2.88 g) を滴下した。得られる混合液を50℃で5時間攪拌した後、水 (34 mL) を加えた。析出した結晶をろ取り、水ついでイソプロピルエーテルで洗浄して、4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン (3.33 g; 収率 85.1%) を得た。

NMR(DMSO-d₆): 7.50(2H, d, J=8.6Hz), 7.58(2H, d, J=8.6Hz), 7.73(1H, s),

11.39(1H, bs)

参考例 2

4-フェニル-2-オクソ-4-オキサゾリン

参考例 1と同様にして表題化合物を得た。収率 64.1%

5 NMR(CDCl₃): 7.13(1H, s), 7.26-7.44(5H, m)

参考例 3

2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)オキサゾール

10 4-クロロ-2'-ヒドロキシアセトフェノン(17.06g)、シアナミド(5.04g)、メタノール(170mL)の混合物に氷冷下28%ナトリウムメトキシドを滴下した。得られる混合液を室温に戻して2時間攪拌した後、水(34mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-n-ヘプタン(1:2)で溶出し、表題化合物を黄色結晶として得た(2.84g; 収率14.6%)。酢酸エチル-n-ヘプタンから再結晶し黄色結晶を得た。

15 元素分析値 C₉H₇ClN₂Oとして

計算値: C, 55.54; H, 3.63; N, 14.39

実測値: C, 55.49; H, 3.61; N, 14.35

NMR(DMSO-d₆): 6.76(2H, bs), 7.42(2H, d, J=8.8Hz), 7.65(2H, d, J=8.5Hz), 7.92(1H, s)

20 参考例 4

2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾールプロピオン酸メチル

25 4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン-5-プロピオン酸メチル(823.7g)、オキシ塩化リン(1090mL)の混合物にピリジン(235.5mL)を加え、90℃で8時間攪拌し、一夜室温に放置した。得られる混合物をアセトニトリル(2471mL)で希釈した溶液を、水(8237mL)中に35℃以下で滴下し、さらに水(4119mL)を加えた。析出した結晶をろ取り、表題化合物を得た(805.4g, 収率: 91.7%)。

NMR(CDCl₃): 2.74(2H, t, J=7.8Hz), 3.19(2H, t, J=7.8Hz), 3.69(3H, s), 7.

37-7.42 (2H, m), 7.56-7.60 (2H, m)

参考例 5

4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチルイミダゾール-1-イル)-5-オキサゾールプロピオン酸メチル

- 5 2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾールプロピオン酸メチル (805.4g)、2-メチルイミダゾール (1101.7g)、ジメチルスルホキシド (2416ml) の混合物を 110℃ で 8 時間攪拌した。得られる混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 5% 食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、残留物を加熱下に酢酸エチル (1611mL) に溶解し、30℃ で n-ヘプタン (4832mL) を加えた。析出した結晶をろ取し、酢酸エチル-n-ヘプタン (1:3) で洗浄し、表題化合物を得た (716.6g、収率: 77.2%)。

NMR(CDCl₃): 2.76-2.81 (5H, m), 3.27 (2H, t, J=7.6Hz), 3.70 (3H, s), 7.00 (1H, d, J=1.7Hz), 7.41-7.45 (3H, m), 7.62-7.66 (2H, m)

参考例 6

- 15 4-(4-クロロフェニル)-5-(3-ヒドロキシプロピル)-2-(2-メチルイミダゾール-1-イル) オキサゾール

- 4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチルイミダゾール-1-イル)-5-オキサゾールプロピオン酸メチル (716.6g) のトルエン (7166ml) 溶液に 5℃ 以下でジヒドロビス (2-メトキシエトキシ) アルミン酸ナトリウム (70% トルエン溶液、957.6g) を 4 時間かけて滴下した。反応液に 10% ロッシェル塩水溶液 (7166ml) を 10℃ 以下で滴下し、析出した結晶をろ取した。得られる結晶を、10% ロッシェル塩、水で洗浄後、減圧乾燥した。残留物を、酢酸エチル (717mL) とイソプロピルエーテル (2866mL) の混合液に懸濁し、懸濁液を室温で 3 時間攪拌した。得られる結晶をろ取し、表題化合物を得た (509g、収率: 77.3%)。

25 NMR(CDCl₃): 1.98-2.35 (2H, m), 2.76 (3H, s), 3.06 (2H, t, J=7.7Hz), 3.76 (2H, t, J=6.0Hz), 6.98 (1H, d, J=1.5Hz), 7.39-7.46 (3H, m), 7.63-7.66 (2H, m)

参考例 7

4 - (4-クロロフェニル) - 2 - (2-メチルイミダゾール-1-イル)
- 5 - (3 - (2-メチルフエノキシ) プロピル) オキサゾール

4 - (4-クロロフェニル) - 5 - (3-ヒドロキシプロピル) - 2 - (2-
メチルイミダゾール-1-イル) オキサゾール (509g)、トリエチルアミン
5 (254.6mL) のトルエン (4072mL) 溶液に、10℃以下でメタンスルフォニル
クロリド (136.4mL) を滴下した。10分後、得られる混合物に o-クレゾール

(248.0mL) 及びテトラブチルアンモニウムブロミド (25.8g) を加え、さらに
NaOH(255g)を水 (1018mL) に溶解した溶液を加えて1時間加熱還流した。冷
却後トルエン層を分取し、1N NaOH 水溶液 (4072mLx3) ついで5% NaCl 水
10 溶液で洗浄溶媒を留去した。得られた結晶をエタノール-水(9:1)から再結晶し、
表題化合物を得た (595.6g、収率：91.2%)。

NMR(CDCl₃) : 2.24-2.31(5H, m), 2.75(3H, s), 3.18 (2H, t, J=7.6Hz), 4.
06(2H, t, J=5.7Hz), 6.76(1H, d, J=8.1Hz), 6.85-6.90(1H, m), 6.98 (1H, d,
J=1.7Hz), 7.11-7.17(2H, m), 7.33-7.36(2H, m), 7.41 (1H, d, J=1.6Hz),
15 7.59-7.62(2H, m)

元素分析値 C₂₃H₂₂N₃O₂Cl として

計算値：C,67.73；H,5.44；N,10.30.

実測値：C,67.63；H,5.38；N,10.30.

参考例 8

20 2-ブロモ-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾールプロピオン酸
メチル

2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾールプロピオン酸
メチル (201mg) の48% HBr 水溶液に水 (4mL) を加え、氷冷下 NaNO₂
(60mg) の水(0.1mL)溶液を滴下した。得られる混合液を1時間攪拌後、水を
25 加えて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗後、溶媒を留去し、残留物
をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) で
溶出し、表題化合物を得た。

NMR(CDCl₃) : 2.77 (2H, t, J=6.0Hz), 3.18(2H, t, J=6.0Hz), 3.71(3H, s),
7.48(2H, d, J=8.5Hz), 7.99(2H, d, J=8.5Hz)

参考例 9

4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2 - メチルイミダゾール - 1 - イル)
- 5 - (3 - (2 - メチルフェノキシ) プロピル) オキサゾール

- 4 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 -
5 - メチルイミダゾール - 1 - イル) オキサゾール 10.00g をテトラヒドロフラン
100ml に懸濁し、得られる懸濁液にジイソプロピルエチルアミン 6.11g を加え
た。10℃以下を保ちながら、メタンスルホニルクロリド 5.41g を滴下し、得ら
れる混合液を 40 分攪拌した後、o-クレゾール 5.11g を加えた。NaOH 5.0g、テ
トラブチルアンモニウムブロミド 0.51g を水 20ml に溶解して得られる溶液を反
10 応液に加えた。

- 得られる混合液を加熱還流下 2 時間攪拌後、約 35℃に冷却して分液した。有
機層を、1N-NaOH 水 50ml で 3 回、5%食塩水 50ml で 1 回洗浄後、減圧濃縮
した。濃縮残留物にメタノール変性エタノール - 酢酸エチル(1 : 1)混液 25ml を
加え、加熱溶解した。得られる溶液を室温で攪拌して晶出させ、同温度で 1 時
15 間攪拌した。さらに、水 25ml を滴下後、10℃以下で 1 時間攪拌した。結晶を
ろ取し、メタノール変性エタノール - 水(8:2)混液 50ml, メタノール変性エタノ
ール - 水(1:9)混液 50ml で洗浄後、45℃で減圧乾燥して、表題化合物 11.31g(収
率 88.0%)を淡黄白色結晶として得た。

- 得られた結晶 10.00g をメタノール変性エタノール - 水(9:1)混液 40ml に約
20 70℃に加熱溶解した。得られる溶液に活性炭 0.5g を加えた後、10 分間攪拌した。
ついで、活性炭をろ過により除去し、メタノール変性エタノール - 水(9 : 1)混液
10ml で洗浄した。ろ液を室温まで約 1 時間かけて冷却して晶出させ、さらに
10℃以下で 1 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、メタノール変性エタノ
ール - 水(9:1)混液 50ml、水 50ml で洗浄後、50℃で減圧乾燥して、表題化合物の
25 純品 9.40g(収率 94.0%)をほとんど白色の結晶として得た。

参考例 10

4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2 - メチルイミダゾール - 1 - イル)
- 5 - (3 - (2 - メチルフェノキシ) プロピル) オキサゾール未粉碎結晶
(30.804 kg) をジェットミル粉碎器 (日本ニューマチック工業株式会社 : P

JM-100SP型)で窒素ガスを用いて粉碎し(粉碎圧: 3.08 kg f/cm^2)、粉碎品を得た(30.401 kg。粒度: $2.7 \mu\text{m}$ (平均粒子))。

参考例 1 1

2-ヒドロキシ-4'-トリフルオロメチルアセトフェノン

- 5 2-ブロモ-4'-トリフルオロメチルアセトフェノン (40.0 g)、ギ酸ナトリウム (40.0 g)、及びメタノール (200 mL) の混合物を加熱還流して6時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、水 (500 mL) に注いだ。析出固体をろ取り、水洗し、風乾して、表題化合物の結晶を得た (24.5 g、80%)。融点 $112-114^\circ\text{C}$ 。

10 参考例 1 2

2-オキソ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル フェニル
カーボネート

- 15 2-ヒドロキシ-4'-トリフルオロメチルアセトフェノン (24.0 g)、ピリジン (10.3 g)、及びテトラヒドロフラン (200 mL) の混合物に、氷冷下、クロロ炭酸フェニル (20.4 g) を滴下し、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、水 (500 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (150 mL X 2)。有機層を水、ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残さにイソプロピルエーテル (100 mL) を加えて結晶化させ、表題化合物の結晶を得た (18.9 g、53%)。融点 $134-135^\circ\text{C}$ 。

20

参考例 1 3

4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-オキサゾロン

- 25 2-オキソ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル フェニル
カーボネート (18.0 g)、酢酸アンモニウム (20 g)、および酢酸 (100 mL) の混合物を加熱還流しながら1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、氷水 (200 mL) に注いだ。析出した固体をろ取り、水で洗浄し、風乾して、表題化合物の結晶を得た (10.8 g、85%)。250℃以上で分解。

参考例 1 4

2-クロロ-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-オキサゾール

プロピオン酸メチル

- 3-[2-オキソ-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-オキサゾリン-5-イル]プロピオン酸メチル (3.90 g)、オキシ塩化リン (1.5 g) およびピリジン (0.98 g) の混合物を 100~105℃ に加熱して 1 時間かき混ぜた。反応混合物を 30℃ の温水 (100 mL) に滴下し、酢酸エチルで抽出した (150 mL X 2)。有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, v/v) 溶出部から表題化合物を黄色油状物として得た (2.66 g, 64%)。NMR (CDCl₃)
- 10 δ: 2.77 (2H, t, J=7 Hz), 3.24 (2H, t, J=7Hz), 3.70 (3H, s), 7.68 (2H, d, J=8.5Hz), 7.78 (2H, d, J=8.5Hz).

参考例 15

- 2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-オキサゾールプロピオン酸メチル
- 15 2-クロロ-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-オキサゾールプロピオン酸メチル (1.33 g)、2-メチルイミダゾール (1.33 g)、炭酸カリウム (2.00 g) および N-メチルピロリドン (10 mL) の混合物を 110℃ で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を氷水 (100 mL) に注ぎ、析出結晶をろ取し、水で洗浄後、風乾して、表題化合物の結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。 (1.07 g, 71%)。融点 94-95℃。
- 20

参考例 16

- 2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-オキサゾールプロパノール
- 25 2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-オキサゾールプロピオン酸メチル (1.00 g) をトルエン 15 mL に溶解した。得られる溶液に、70%ジヒドロビス(2-メトキシエトキシ)アルミン酸ナトリウムのトルエン溶液 (1.20 g)、トルエン (5 mL) の混合物を 0℃ で滴下し、0℃ で 30 分間かき混ぜた。反応混合物に (+)-

酒石酸ナトリウムカリウム四水和物の10%水溶液(50 mL)を注意深く加え、室温で1時間かき混ぜた。析出した結晶をろ取し、(+)-酒石酸ナトリウムカリウム四水和物の10%水溶液、純水、イソプロピルエーテルで順次洗浄し、風乾することで表題化合物の結晶を得た(0.75 g, 81%)。酢酸エチル-イソプロピルエーテルより再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点127-129℃。

参考例17

2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)オキサゾール

2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-オキサゾールプロパノール(700 mg)、2-メチルフェノール(432 mg)、トリブチルホスフィン(607 mg)およびテトラヒドロフラン(10 mL)の混合物に、1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(750 mg)を室温で加え、1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:3, v/v)溶出部から、表題化合物の結晶を得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶して無色プリズム晶を得た(591 mg, 67%)。融点101-102℃。

参考例18

2-ヒドロキシ-3', 4'-ジクロロアセトフェノン

2-ブロモ-3', 4'-ジクロロアセトフェノン(78.0 g)、ギ酸ナトリウム(68.0 g)、およびメタノール(300 mL)の混合物を加熱還流して16時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、水(1 L)に注いだ。析出固体をろ取し、水、ついでイソプロピルエーテルで洗浄し、風乾し、さらに40℃で減圧乾燥し、表題化合物の結晶を得た(25.0 g, 42%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点115-118℃

参考例19

4-(3', 4'-ジクロロフェニル)-2-オキサゾロン

2-ヒドロキシ-3', 4'-ジクロロアセトフェノン(10.3 g)、シアン酸

- カリウム (8.1 g)、および2-プロパノール (100 mL) の混合物を 50℃ に加熱し、酢酸 (6.0 g) をゆっくりと滴下し、50℃ で2時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、氷水 (200 mL) に注いだ。析出した固体をろ取り、水で洗浄し、風乾して、表題化合物の結晶を得た (6.0 g、52%)。テトラ
- 5 ヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点 262-263℃。

参考例 20

- 2-クロロ-4-(3,4-ジクロロフェニル)-5-オキサゾールプロピオン酸メチル
- 10 3-[4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-オキソ-4-オキサゾリン-5-イル] プロピオン酸メチル (9.0 g)、オキシ塩化リン (26.2 g) およびピリジン (2.25 g) の混合物を 100~105℃ に加熱して1時間かき混ぜた。反応混合物を 30℃ の温水 (100 mL) に滴下し、酢酸エチルで抽出した (150 mL X 2)。有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無
- 15 水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4、v/v) 溶出部から表題化合物を黄色油状物として得た (5.00 g、52%)。NMR (CDCl₃) δ : 2.76 (2H, t, J=7 Hz), 3.20 (2H, t, J=7 Hz), 3.70 (3H, s), 7.49 (2H, d, J=1 Hz), 7.79 (1H, d, J=1 Hz)。

20 参考例 21

- 4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-オキサゾールプロピオン酸メチル
- 2-クロロ-4-(3,4-ジクロロフェニル)-5-オキサゾールプロピオン酸メチル (1.00 g)、2-メチルイミダゾール (0.82 g)、炭酸カリウム (0.69 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物
- 25 を 120℃ で1時間かき混ぜた。反応混合物を氷水 (100 mL) に注ぎ、析出結晶をろ取り、水、ついでイソプロピルエーテルで洗浄後、風乾して、表題化合物の結晶を得た。酢酸エチル-イソプロピルエーテルより再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。(0.82 g、72%)。融点 116-117℃

参考例 2 2

4- (3, 4-ジクロロフェニル) - 2- (2-メチル-1-イミダゾリル)
- 5-オキサゾールプロパノール

- 5 4- (3, 4-ジクロロフェニル) - 2- (2-メチル-1-イミダゾリル)
- 5-オキサゾールプロピオン酸メチル (0. 67 g) をトルエン 5 mL に溶
解した。得られる溶液に、70%ジヒドロビス (2-メトキシエトキシ) アル
ミン酸ナトリウムのトルエン溶液 (0. 81 g)、トルエン (2 mL) の混合物
を 0℃で滴下し、0℃で1時間かき混ぜた。反応混合物に (+) - 酒石酸ナト
リウムカリウム四水和物の 10%水溶液 (50 mL) を注意深く加え、室温で1
10 時間かき混ぜた。析出した結晶をろ取し、(+)-酒石酸ナトリウムカリウム
四水和物の 10%水溶液、純水、イソプロピルエーテルで順次洗浄し、風乾す
ることで、表題化合物の結晶を得た (0. 46 g、74%)。アセトン-ヘキ
サンより再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点 140-141℃

参考例 2 3

- 15 4- (3, 4-ジクロロフェニル) - 2- (2-メチル-1-イミダゾリル)
- 5-[3- (2-メチルフェノキシ) プロピル]オキサゾール
4- (3, 4-ジクロロフェニル) - 2- (2-メチル-1-イミダゾリル)
- 5-オキサゾールプロパノール (352 mg)、2-メチルフェノール (2
16 mg)、トリブチルホスフィン (405 mg) およびテトラヒドロフラン
20 (10 mL) の混合物に、1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (450
mg) を室温で加え、1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮後、残留物をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3, v
/v) 溶出部から、表題化合物の結晶を得た。アセトン-イソプロピルエーテ
ルから再結晶して無色プリズム晶を得た (271 mg、61%)。融点 116
25 -117℃。

参考例 2 4

4- (4-クロロフェニル) - 2- (2-メチル-1-イミダゾリル) - 5
- (3- (2-メチルフェノキシ) プロピル) オキサゾール 塩酸塩
4- (4-クロロフェニル) - 2- (2-メチル-1-イミダゾリル) - 5

— (3 — (2 — メチルフェノキシ) プロピル) オキサゾール (1.0g) とアセトン (10ml) の混合物に濃塩酸 (0.3ml) を加え室温に放置後、析出した結晶をろ取した (0.97g)。エタノールから再結晶して表題化合物を得た。

元素分析値 : $C_{23}H_{22}ClN_3O \cdot HCl \cdot 1/3H_2O$ として

5 計算値 : C, 61.35 ; H, 5.30 ; N, 9.33

 実測値 : C, 61.61 ; H, 5.24 ; N, 9.37

NMR($CDCl_3$) δ : 2.20(3H, s), 2.25-2.38(2H, m), 3.17(3H, s), 3.25(2H, t, $J=7.2Hz$), 4.08(2H, t, $J=5.2Hz$), 6.76(1H, d, $J=8.2Hz$), 6.88(1H, t, $J=7.2Hz$), 7.13(2H, t, $J=7.2Hz$), 7.37-7.43(3H, m), 7.52-7.61(3H, m).

10

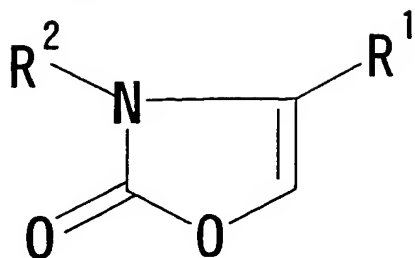
産業上の利用可能性

本発明の製造法によれば、5 位が無置換のオキサゾールに直接的な炭素—炭素結合を生成することが可能であり、本発明は、オキサゾールの 5 位に炭素—炭素結合を生成するための、安価かつ簡便で、工業的に有利な製造法を提供する。また、本発明の製造法によれば、オキサゾール環を構築する前に、炭素置換基を導入する必要がないので、原料に制限されることなく、種々の 5 — 置換オキサゾール誘導体を合成することが可能である。

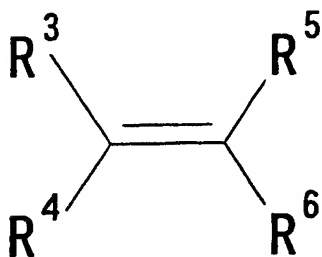
15

請求の範囲

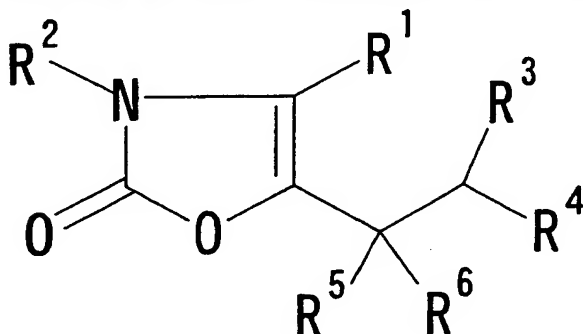
1. 式



- 5 [式中、R¹およびR²はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す] で表される化合物またはその塩と式



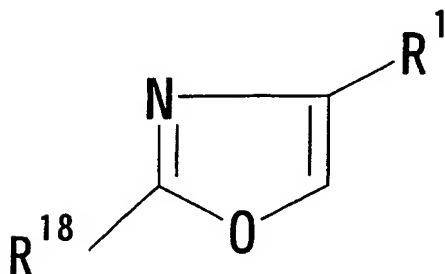
- 10 [式中、R³は電子吸引基を、R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す] で表される化合物またはその塩とを酸または塩基の存在下に反応させることを特徴とする、式



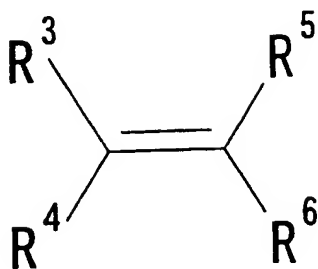
[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造法。

2. R¹およびR²がそれぞれ水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基である請求項1記載の製造法。
- 15

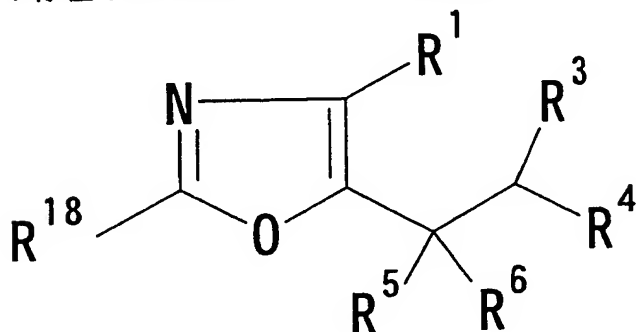
3. R^1 が置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基である請求項1記載の製造法。
4. R^1 が置換されていてもよいフェニル基である請求項1記載の製造法。
5. R^2 が水素原子である請求項1記載の製造法。
- 5 6. R^4 、 R^5 および R^6 がそれぞれ水素原子、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基である請求項1記載の製造法。
7. R^4 、 R^5 および R^6 が水素原子である請求項1記載の製造法。
8. R^3 が $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^7$ (R^7 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-\text{COR}^8$ (R^8 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) である請求項1記載の製造法。
- 10 9. R^3 が $-\text{CN}$ である請求項1記載の製造法。
10. R^3 が $-\text{COOR}^7$ (R^7 は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す) である請求項1記載の製造法。
- 15 11. R^3 が $-\text{COR}^8$ (R^8 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基を示す) である請求項1記載の製造法。
12. 反応を酸の存在下に行なう請求項1記載の製造法。
13. 式



- 20 [式中、 R^1 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、 R^{18} は置換されていてもよいアミノ基を示す] で表される化合物またはその塩と式



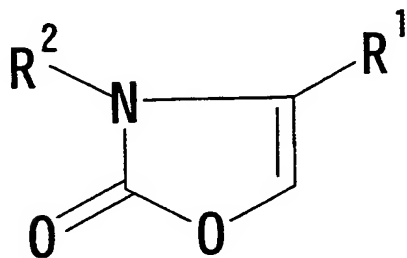
[式中、 R^3 は電子吸引基を、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ水素原子または置換されていてよい炭化水素基を示す]で表される化合物またはその塩とを酸の存在下に反応させることを特徴とする、式



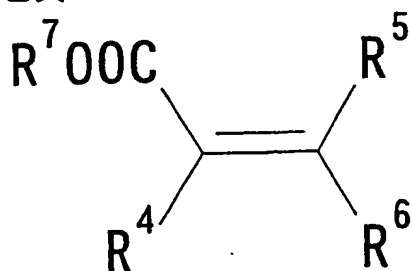
5

[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造法。

14. 式

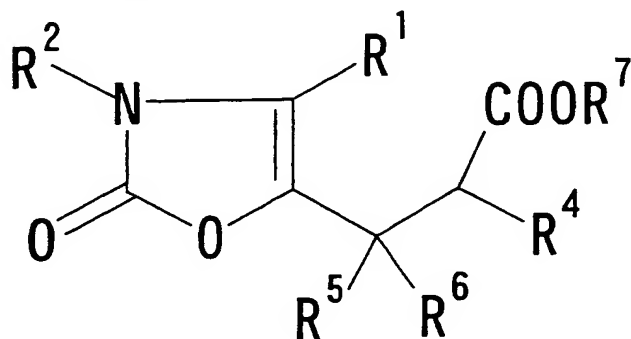


10 [式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ水素原子、置換されていてよい炭化水素基または置換されていてよい複素環基を示す]で表される化合物またはその塩と式

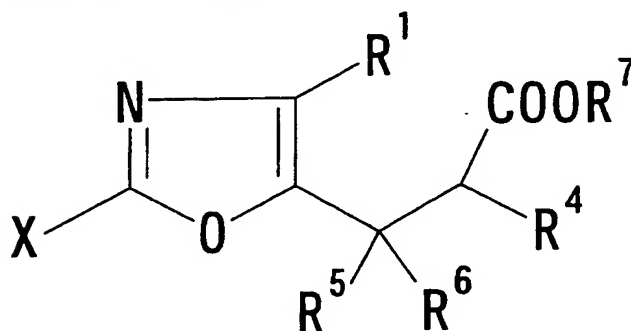


[式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 はそれぞれ水素原子または置換されていてよい

よい炭化水素基を示す] で表される化合物またはその塩とを酸または塩基の存在下に反応させて、式

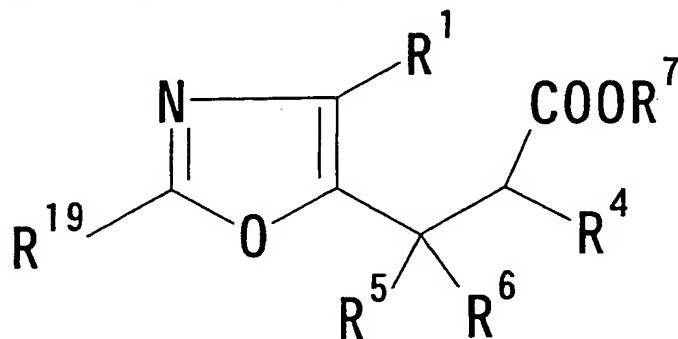


- 5 [式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造し、これをハロゲン化反応に付すことによって、式

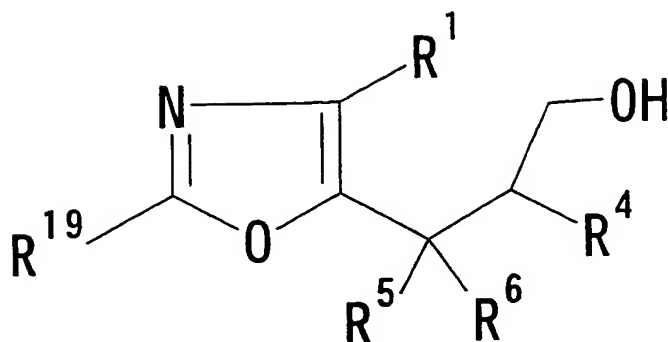


[式中、Xはハロゲン原子を、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造し、これを式： $R^{19}-H$

- 10 [R¹⁹は窒素原子を介して結合する、置換されていてもよい含窒素複素環基を示す] で表される化合物と反応させて、式

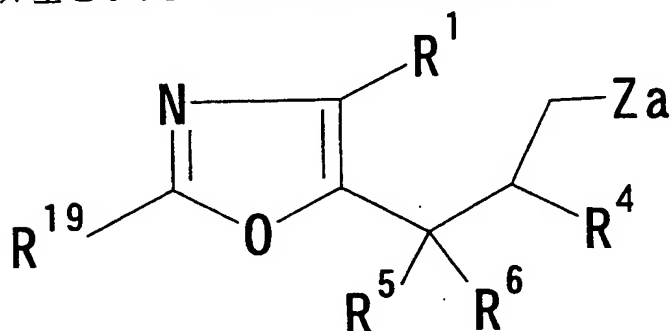


[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造し、これを還元反応に付して、式



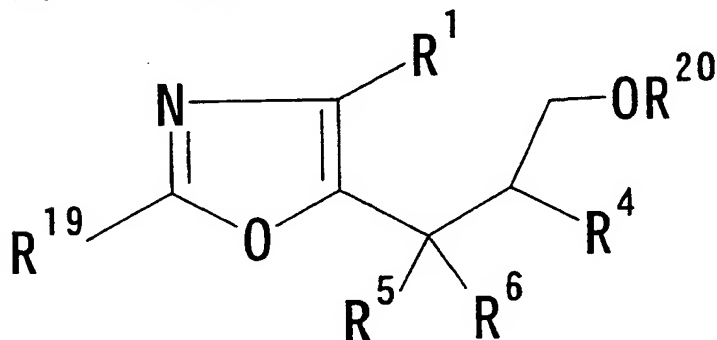
[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造し、これを式： $R^{10}SO_2Cl$

- 5 [R¹⁰は置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基を示す]で表される化合物またはハロゲン化剤と反応させて、式



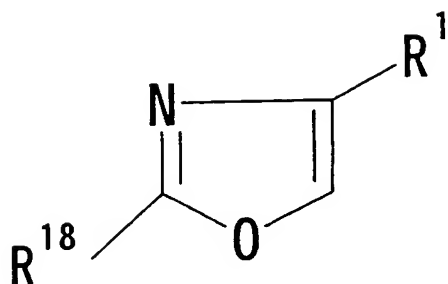
[式中、Zaはハロゲン原子または $-OSO_2R^{10}$ (R¹⁰は前記と同意義を示す)を、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造し、これを式： $R^{20}-OH$

- 10 [R²⁰は置換されていてもよい炭化水素基を示す]で表される化合物と反応させることを特徴とする、式

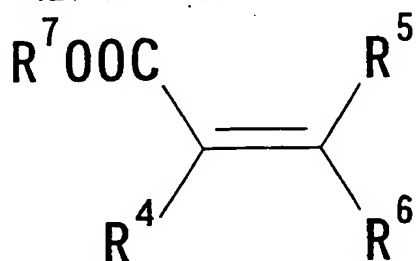


[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造法。

15. 式

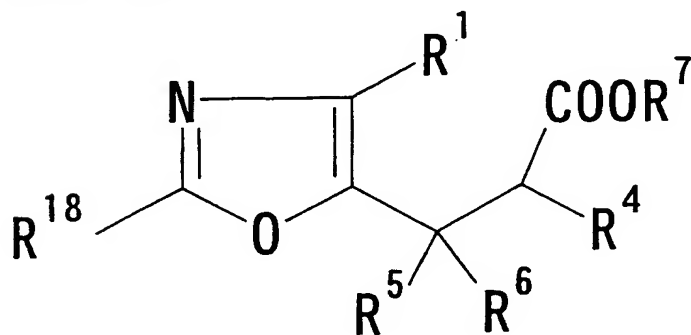


[式中、 R^1 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、 R^{18} は置換されていてもよいアミノ基を示す]で表される化合物またはその塩と式

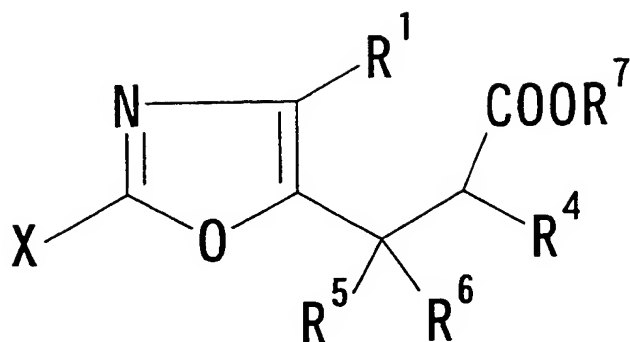


5

[式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す]で表される化合物またはその塩とを酸の存在下に反応させて、式

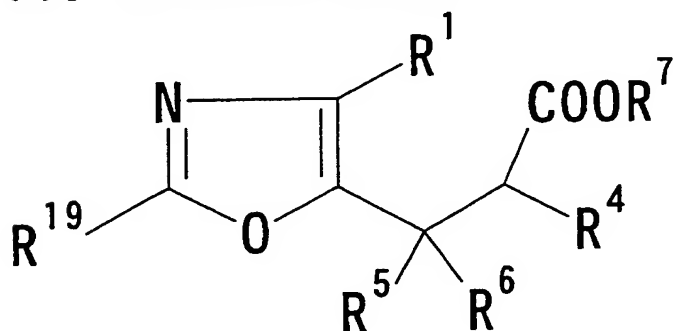


10 [式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造し、これをハロゲン化反応に付すことによって、式

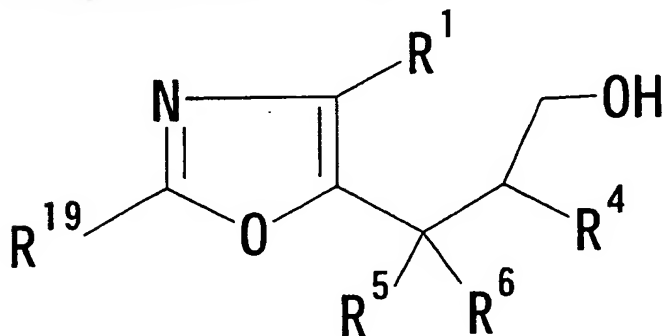


[式中、Xはハロゲン原子を、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造し、これを式： $R^{19}-H$

- 5 [R¹⁹は窒素原子を介して結合する、置換されていてもよい含窒素複素環基を示す] で表される化合物と反応させて、式

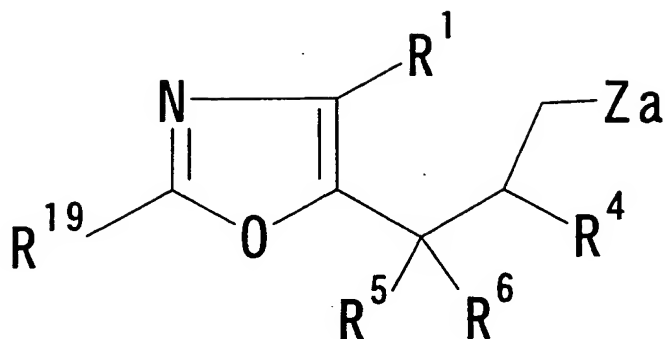


[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造し、これを還元反応に付して、式



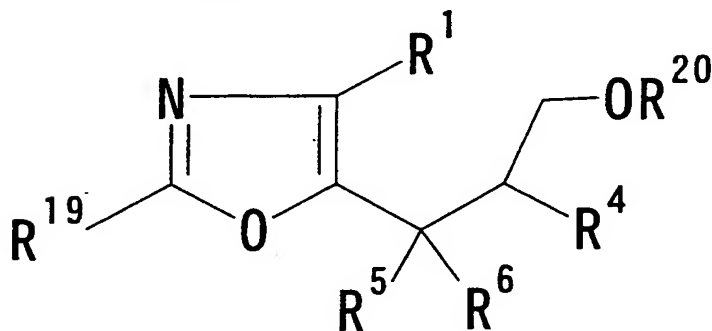
- 10 [式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造し、これを式： $R^{10}SO_2Cl$

[R¹⁰は置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基を示す] で表される化合物またはハロゲン化剤と反応させて、式



[式中、Zaはハロゲン原子または $-\text{OSO}_2\text{R}^{10}$ (R^{10} は前記と同意義を示す)を、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造し、これを式： $\text{R}^{20}-\text{OH}$

- 5 [R^{20} は置換されていてもよい炭化水素基を示す]で表される化合物と反応させることを特徴とする、式



[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造法。

16. 4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチルイミダゾール-1-イル)-5-オキサゾールプロピオン酸メチル。
- 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06302

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D263/38, C07D263/48, C07D413/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D263/38, C07D263/48, C07D413/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)
CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 97/36882, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.),	16
A	09 October, 1997 (09.10.97), examples 25, 52 & EP, 891340, A & JP, 9-323983, A	14
A	J. Heterocycl. Chem., 25(3), 815-17(1988)	1-13, 15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not

considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing

date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is

cited to establish the publication date of another citation or other

special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other

means

"P" document published prior to the international filing date but later

than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or

priority date and not in conflict with the application but cited to

understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be

considered novel or cannot be considered to involve an inventive

step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be

considered to involve an inventive step when the document is

combined with one or more other such documents, such

combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 November, 2000 (30.11.00)Date of mailing of the international search report
12 December, 2000 (12.12.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D263/38, C07D263/48, C07D413/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D263/38, C07D263/48, C07D413/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)

REGISTRY (STN)

CASREACT (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO, 97/36882, A1 (武田薬品工業株式会社) 9. 10月. 1997 (09. 10. 97) 実施例25, 52 & EP, 891340, A & JP, 9-323983, A	16 14
A	J. Heterocycl. Chem., 25(3), 815-17(1988)	1-13, 15

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 11. 00

国際調査報告の発送日

12.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

印

4P

9840

電話番号 03-3581-1101 内線 3490



3
.
3

3
.
3